

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
im Klinikum Großhadern der Universität München
Direktor: Professor Dr.med.Dr.med.h.c.W.Brendel

GAMMAGLOBULINE UND TAUROLIN BEI EINER
BAKTERIELLEN PERITONITIS DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Holger Hart
aus Pullach im Isartal
München 1986



Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
im Klinikum Großhadern der Universität München
Direktor: Professor Dr.med.Dr.med.h.c.W.Brendel

GAMMAGLOBULINE UND TAUROLIN BEI EINER
BAKTERIELLEN PERITONITIS DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Holger Hart
aus Pullach im Isartal
München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.Dr.h.c.W.Brendel
Mitberichterstatter: Prof.Dr.L.Schweiberer
Dekan: Prof.Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 16.1.1986

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I EINLEITUNG	
1. Definition, Häufigkeit, Letalität und Therapie der bakteriellen diffusen Peritonitis	5
2. Struktur und Funktion der Immunglobuline	9
3. Fragestellungen zur Therapie mit intravenös verabreichbaren Immunglobulin-Präparaten	14
4. Struktur und Wirkung von Taurolin	15
5. Fragestellungen zur Therapie mit Taurolin	18
II MATERIAL UND METHODEN	
1. Verwendete Therapeutika	19
2. Versuchsaufbau und Therapieschema	20
3. Gruppen-Einteilung für die IgG-Spiegel-Bestimmungen und Serum-Elektrophoresen	26
4. Agar-Doppeldiffusionstest nach Ouchterlony	27
5. Statistik	29
6. Ratten-IgG-Spiegel, Menschen-IgG-Spiegel und Serum-Elektrophoresen	30
III ERGEBNISSE	
1. Bakteriologie	31
2. Untersuchung von Rattenplasma auf Antikörper gegen humane Immunglobulin-Präparate	32
3. Letalität unter Therapie mit i.v.-Immunglobulin-Präparaten und Taurolin	32
3.1. Letalität bei subletaler Infektionsstärke	32
3.2. Letalität bei letaler Infektionsstärke	43
4. Lungenfeuchtgewichte, Körpergewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht unter Therapie mit i.v.-Immunglobulin-Präparaten und Taurolin	47
4.1. bei subletaler Infektionsstärke	47
4.2. bei letaler Infektionsstärke	48

5. Messungen der Ratten-IgG-Spiegel, Human-IgG-Spiegel und Serum-Elektrophoresen	55
--	----

IV DISKUSSION UND INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

1. Das Peritonitis-Modell	62
1.1. Zur Wahl des verwendeten Peritonitis-Modells	62
1.1.1. Die bisher verwendeten Modelle	62
1.1.2. Ablauf der Peritonitis bei der Ratte	66
1.1.3. Das eigene Modell	68
1.2. Zur Problematik des Letalitäts-Parameters	74
1.3. Zur Aussagekraft des Parameters "Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht	75
2. Die Immunglobulin-Therapie der Peritonitis	76
2.1. Immunglobulin-Therapie bakterieller Infektionen im Tierversuch	76
2.2. Immunglobulin-Therapie bakterieller Infektionen in der Klinik	77
2.3. Letalität und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht unter Therapie mit fünf verschiedenen Immunglobulin-Präparaten	78
2.3.1. Charakterisierung und Rolle des Komplements bei der Abwehr	78
2.3.2. Das Plasmin gespaltene Immunglobulin-Präparat	81
2.3.3. Die 7S-Immunglobulin-Präparate	83
2.3.4. Unterschiedlicher Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Verabreichungsmodus	84
2.3.5. Die Nebenwirkungen von 7S-Immunglobulin-Präparaten	85
2.3.5.1. Die anaphylaktoide Reaktion	85
2.3.5.2. Die phlogistische Reaktion	86
2.3.6. Das Pepsin gespaltene Immunglobulin-Präparat	87
2.3.6.1. Die chemische Modifikation	87
2.3.6.2. Aktivierung des Komplements über den alternativen Weg	87

	Seite
2.3.6.3. Steigerung der Opsonierung durch $F(ab')_2$ -Immunkomplexe ?	89
2.3.6.4. Zur Gewebegängigkeit von Pepsin gespaltenen (5S-) Immunglobulin-Präparaten	91
2.3.6.5. Weniger Nebenwirkungen durch Therapie mit einem 5S-Immunglobulin-Präparat ?	92
2.3.7. Die Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht unter Immunglobulin-Therapie	93
2.3.8. Die Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht unter Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Immunglobulin-Präparat	94
2.4. Zur Frage einer synergistischen Wirkung von Immunglobulinen und Antibiotika	95
2.5. Zur Frage der Dosierung von Immunglobulin-Präparaten bei der Behandlung bakterieller Infektionen	97
2.5.1. Zur Substitution von IgG	98
2.5.2. Zur Therapie mit hochdosiertem IgG	99
2.6. Übertragbarkeit der im Tierexperiment erzielten Ergebnisse auf den Humanbereich ?	100
3. Kann Taurolin einen Fortschritt in der Behandlung der bakteriellen Peritonitis bringen ?	101
4. Schlußfolgerungen und Ausblick	110
V ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	112
VI LITERATURVERZEICHNIS	114
VII TABELLENANHANG (Tab.12-31)	151

Verzeichnis der Abkürzungen :

Ag :	Antigen
Ak :	Antikörper
B :	C3-Proaktivator
C :	Komplementfaktor
D :	C3-Proaktivator-Konvertase
G. :	Gentamycin
Ig :	Immunglobulin
IgG:	Immunglobulin G
KG :	Körpergewicht
LD :	Letale Dosis
LG :	Lungenfeuchtgewicht
P. :	Piperacillin
P :	Properdin
RHS:	Retikulo-Histiozytäres System
i.p. :	intraperitoneal
i.v. :	intravenös

I. EINLEITUNG

1. Definition, Häufigkeit, Letalität und Therapie der Peritonitis.

Die Peritonitis ist auch heute noch eine gefürchtete und oft lebensbedrohliche Erkrankung. Da die Begriffsbestimmung dieses Krankheitsbildes nicht einheitlich gehandhabt wird, soll eine Definition von Wacha (259) an den Anfang gestellt werden : Man unterscheidet eine primäre, meist ausschließlich monobakterielle, hämatogen entstandene Peritonitis vor allem im Säuglings- und Kindesalter von einer sekundären, aseptischen bis polymikrobiellen Peritonitis nach Organperforation oder Durchwanderung der Keime. Während die primäre Form den Händen der Chirurgen zu Beginn des Antibiotika-Zeitalters praktisch völlig entglitten ist (260), stellt die chirurgische Behandlung der sekundären Form auch heute noch eine "conditio sine qua non" dar.

Die sekundäre diffuse Peritonitis, deren häufigste Ursachen die perforierte Appendizitis, akute Ulkusperforationen des Magens und Duodenums, Kolonperforationen sowie Nahtinsuffizienzen bei operativen Eingriffen an verschiedenen Darmabschnitten sind, kommt in 1-2% des chirurgischen Krankenguts an Schwerpunktkrankenhäusern vor, wobei der Altersgipfel bei Erwachsenen zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr liegt (259).

Im Jahre 1926 stellte Kirschner auf der fünfzigsten Tagung der Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie zwölf Leitsätze zur Behandlung der "akuten eitrigen freien Bauchfellentzündung" auf, von denen die drei wichtigsten in Abb.1 stichwortartig dargestellt sind (115). Mit diesen Therapie-Leitsätzen gelang es, an der Königsberger Klinik die Gesamtletalität von 87,5% in den Jahren 1895-1904 auf 30,1% in den Jahren 1920-1924 zu senken (Abb.2) (115).

Daß Kirschner's Richtlinien auch heute noch weitgehend Gültigkeit haben, erkennt man an den Forderungen, die 1978 auf der Peritonitis-Tagung in Berlin erhoben wurden (244) :

1. Chirurgische Herdsanierung. 2. Lavage. 3. Drainage (nur Drainage oder Drainage mit Dauerspülung oder Drainage mit Ebbe-Flutspülung).

Therapie-Richtlinien bei Peritonitis (nach Kirschner, 1926)

1. Schnellstmögliche Operation bzw. Beseitigung der Infektionsquelle
2. Intraoperative Lavage
3. Drainage des - örtlich begrenzten - Infektionsherdes

Abb.1 : Von Kirschner im Jahre 1926 aufgestellte Therapie-Richtlinien zur Behandlung der Bauchfellentzündung.

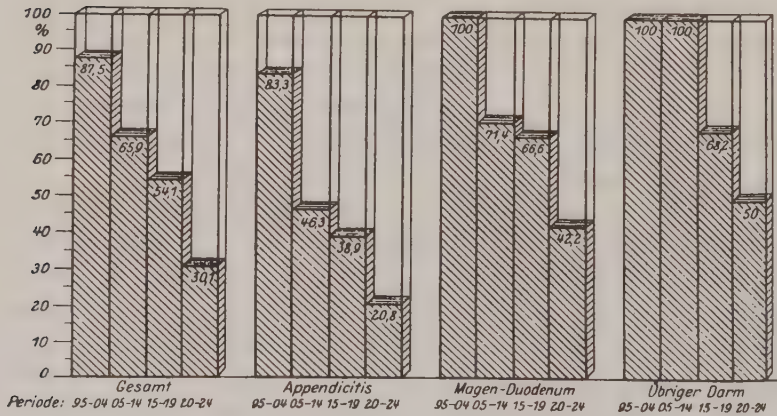


Abb.2 : Letalität der Peritonitis in verschiedenen Zeitabschnitten an der Königsberger Klinik (Originalabbildung nach Kirschner, 1926).

Die verschiedenen, gegenwärtig gebräuchlichen Lavage- und Drainageverfahren werden jedoch in ihrem Wert unterschiedlich beurteilt (18, 56, 59, 90, 120, 138, 280).

Man sollte meinen, daß aufgrund der Fortschritte im Monitoring von Organfunktionen, der beträchtlich verbesserten und verfeinerten intensivmedizinischen Betreuung und Therapie, und nicht zuletzt aufgrund der Entwicklung von hochwirksamen Antibiotika in den letzten Jahrzehnten ein weiterer deutlicher Fortschritt hinsichtlich der Letalität erfolgt sein müßte. Jedoch beweist Abb.3 das Gegenteil : Hier zeigen Sammelstatistiken neueren Datums von drei Chirurgischen Universitäts-Kliniken bei diffuser bzw. postoperativer Peritonitis mit 31,3%, 31% und 35% nahezu identische Letalitätsangaben (98, 119, 246). Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß die Letalität bei schweren Krankheitsbildern wie z.B. der postoperativen Peritonitis, bei der die ungünstige Prognose die Folge einer doppelten Belastung des Organismus durch Vorerkrankungen und Operation darstellt, mit bis zu 88% (276) angegeben wird.

Verantwortlich für die außerordentlich schlechte Prognose der bakteriellen diffusen Peritonitis werden heute vor allem die Endotoxine gemacht. Endotoxine sind makromolekulare Lipopolysaccharide, die aus der Zellwand gramnegativer Keime stammen (269) und beim Zerfall und Teilungsprozeß dieser Bakterien in die Blutbahn gelangen, wenn die Clearance-Kapazität des RHS überschritten wird (22, 141, 250). Sie besitzen eine hohe biologische Aktivität und sind erheblich an der Genese des septischen Schocks mit zum Teil irreversiblen Organschäden beteiligt. Dabei wird das Auftreten der sogenannten letalen Trias - darunter versteht man die septische Peritonitis in Kombination mit einem dialysepflichtigen Nierenversagen sowie einer akuten respiratorischen Insuffizienz - besonders gefürchtet (119).

Aufgrund der immer noch desolaten Situation verwundert es nicht, daß in den letzten Jahrzehnten und Jahren auf den Gebieten der Diagnostik und Therapie die unterschiedlichsten Anstrengungen unternommen wurden, die Prognose zu verbessern.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Wert zweier - therapeutisch unterschiedlicher - Ansätze mittels ihrer Erprobung an einem reproduzierbaren, neu erarbeiteten Peritonitis-Modell abzuschätzen :



Zum einen die Therapie mit hochdosierten, intravenös verabreichbaren Gammaglobulin-Präparaten und zum anderen die intravenöse und intraperitoneale Chemotherapie mit dem Breitspektrum-bakterizid und Antiendotoxin Taurolin.

Letalität der diffusen Peritonitis (1974-1980) an der Chirurgischen Universitätsklinik Homburg (nach Koch und Schweiberer)		
Laparotomien:	n:7358	
Diffuse Peritonitis:	n:134(1,82%)	
<u>Letaler Verlauf:</u>	n:42	31,3%
Letalität bei postoperativer Peritonitis (1972-1979) an der Chirurgischen Klinik im Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg (nach Trede,Linder und Wesch)		
Laparotomien:	n:11633	
Relaparotomien:	n:217	
Postoperative Peritonitis:	n:84	
<u>Letaler Verlauf:</u>	n:26	31%
Häufigkeit und Letalität der postoperativen Peritonitis (1973-1979) an der Chirurgischen Universitätsklinik Ulm (nach Herfarth und Heil)		
Laparotomien:	n:10716	
Relaparotomien wegen postoperativer Peritonitis:	n:197(1,8%)	
Patientenzahl:	n:162	
<u>Letaler Verlauf:</u>		35%

Abb.3 : Letalität bei diffuser bzw. postoperativer Peritonitis an drei Chirurgischen Universitäts-Kliniken (nach Koch und Schweiberer 1982, Trede et al. 1980, Herfarth und Heil 1980).

2. Struktur und Funktion der Immunglobuline.

Zum besseren Verständnis der Wirkung der Immunglobuline sollen in diesem Abschnitt einige wichtige Grundlagen, die den Übersichtsarbeiten von Seiler (206-210), Schulte-Wissermann et al. (194, 195), Ring, Seifert et al. (173, 202, 204) entnommen wurden, abgehandelt werden :

Das immunologische Abwehrsystem läßt sich vereinfacht in ein zelluläres und humorales unterteilen. Neben dem Komplement und den Leukozytenfaktoren bilden die Immunglobuline das Hauptsystem der humoralen Abwehr (206), wobei sie auch eine zwischen humoraler und zellulärer Abwehr vermittelnde Aufgabe besitzen (208). Man unterscheidet heute fünf humane Immunglobulinklassen : Das IgG, IgA, IgM, IgD und das IgE (Abb.4).

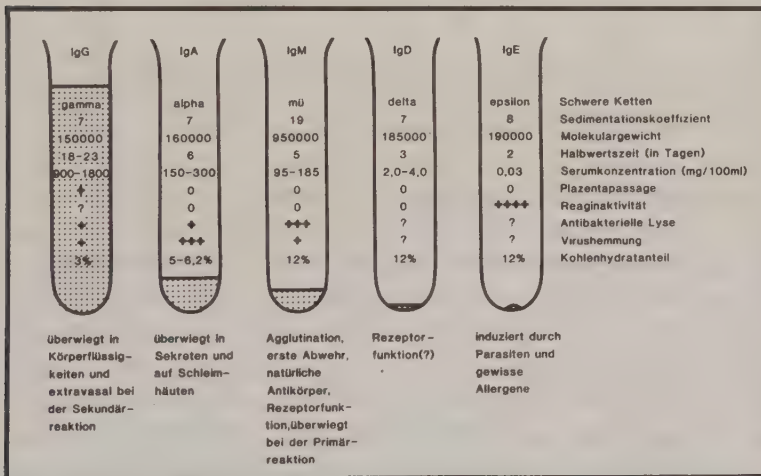


Abb.4 : Eigenschaften menschlicher Immunglobulinklassen
(nach Schwick und Bräuer 1980) (198).

Das IgG macht mengenmäßig mit 900-1800mg/100ml den Hauptteil der Immunglobuline aus. Es besitzt im Vergleich zu den anderen Immunglobulinklassen eine lange Halbwertszeit von 18-23 Tagen,

ist plazentagängig sowie zur Komplementaktivierung und antibakteriellen Lyse fähig; es wird allerdings in der zuletzt genannten Eigenschaft vom IgM weit übertroffen.

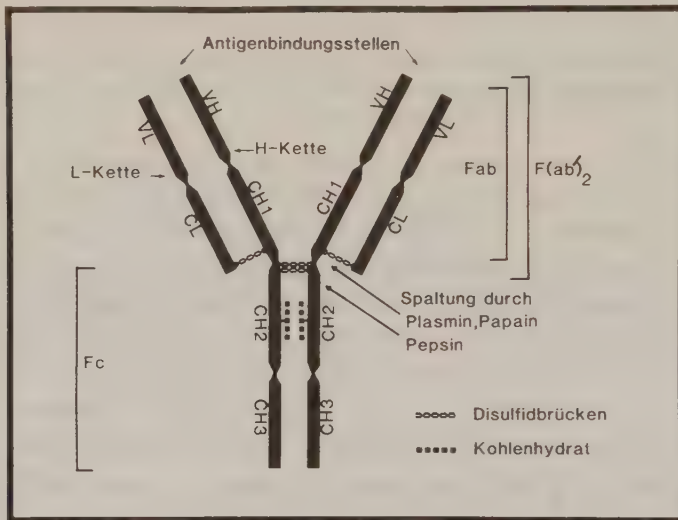


Abb.5 : Schematische Darstellung eines IgG-Moleküls.

Alle IgG-Moleküle - wie überhaupt alle Antikörpermoleküle - bauen sich aus einem Grundbaustein auf : der Domäne; Domänen sind Polypeptidketten, die aus etwa 110 Aminosäuren bestehen und durch Intradisulfidbrücken stabilisiert werden. Beim IgG bilden vier Domänen die H-Kette (H : heavy chain) und zwei weitere die L-Kette (L : light chain) (Abb.5). Das Gesamtmolekül besteht aus zwei H- und zwei L-Ketten, die untereinander ebenfalls durch Disulfidbrücken verbunden sind. Das Moleküldrittel, das durch eine variable Aminosäuresequenz (VL,VH) gekennzeichnet ist, enthält den antigenbindenden Bereich, weshalb dieses Molekülfragment auch Fab (fragment antigen binding) genannt wird. Ein solches Molekülfragment erhält man zum Beispiel durch eine Behandlung des IgG mit Plasmin oder Papain, die beide in den Molekülbereichen der H-Ketten spalten, die zwischen den Disulfidbrücken liegen, die einerseits die H-Ketten untereinander und andererseits die H-Ketten mit den L-Ketten verbinden (Abb.5). Wird dagegen das Molekül

durch Pepsin im Fc-seitigen Bereich der Inter-H-Ketten-Disulfidbrücken gespalten, erhält man ein $F(ab')_2$ -Fragment. Das Moleküldrittel, deren Kettenabschnitte durch relativ konstante Aminosäuresequenzen gekennzeichnet ist (CH_2, CH_3), wird als Fc-Teil (fragment crystalline) bezeichnet, da es nach enzymatischer Abspaltung mittels Plasmin oder Papain leicht kristallin ausfällt. Die Abwehrfunktion des IgG besteht vereinfacht darin, mit den zwei Fab-Teilen, deren variable Aminosäuresequenzen die Vielfalt der Antigenbindungsstellen bedingen, das Antigen zu binden, und mit dem Fc-Teil die Mechanismen der Antigen-Eliminierung z.B. durch Komplementaktivierung oder Makrophagenstimulation (Opsonierung) in Gang zu bringen.

Der Abb.6 kann man entnehmen, daß es deutliche Varianten der IgG-Grundstruktur gibt : verschiedene IgG-Subklassen, deren unterschiedliche Anordnung der Disulfidbrücken auffällt, ein IgE sowie ein pentameres IgM mit um eine Domäne verlängerten H-Ketten, ein dimeres sekretorisches IgA und ein IgD.

Seit Ende der vierziger Jahre dieses Jahrhunderts gibt es 16%ige "Nativ"-Gammaglobulin-Präparate, die im wesentlichen aus intakten 7S-IgG-Molekülen bestanden. Man findet jedoch in diesen Präparaten eine beträchtliche Menge von IgG-Aggregaten, die wegen ihrer unspezifisch komplementaktivierenden bzw. anti-komplementären Wirkung bei intravenöser Applikation zu lebensgefährlichen anaphylaktoiden Reaktionen führen könnten. Aus diesem Grund ist bei Verwendung dieser Präparate eine intramuskuläre Injektion obligat, die nur eine begrenzte Dosierung erlaubt. Die unerwünschte Aggregatbildung scheint durch den Fc-Teil beträchtlich mitverursacht zu werden. Um auch eine intravenöse Applikation zu ermöglichen, mit der man einen wesentlich höheren IgG-Blutspiegel erreichen könnte, versuchte man, die antikomplementäre Wirkung des Fc-Teils zu verringern. Dies gelang, indem man durch enzymatische Spaltung mit Pepsin, bei der hauptsächlich $F(ab')_2$ -Fragmente entstehen, oder mit Plasmin, aus der Fab-Teile und eine geringe Fraktion noch intakter Moleküle resultieren, den Fc-Teil fast vollständig aus dem Gesamtmolekül herauslöste, oder indem man durch schonende Fraktionierungsverfahren und chemische Behandlung wie z.B. reversible und

irreversible Spaltung der Disulfidbrücken des Fc-Teils die antikomplementäre Wirkung verringerte. Spaltet man enzymatisch, gehen wichtige, an den Fc-Teil geknüpfte, Funktionen verloren. Dies ist der Tab.1 zu entnehmen, die biologische Eigenschaften des intakten Moleküls mit denen des $F(ab')_2$ - und Fab-Fragments vergleicht. Wichtige Einbußen für die Substitution und Therapie bei der bakteriellen Peritonitis könnten hierbei die fehlende Makrophagenstimulation sowie die fehlende Komplementaktivierung über den klassischen Reaktionsweg sein. Beide überaus wichtige Mechanismen der Bakterienelimination werden unter anderem vom Fc-Teil vermittelt. Aus diesem Grund erscheint es theoretisch günstiger, mit intakten Molekülen zu substituieren bzw. therapieren. Abb.7 zeigt schematisch ein IgG-Molekül und davon abgeleitete Fragmente, wie sie durch enzymatische bzw. chemische Behandlung entstehen können.

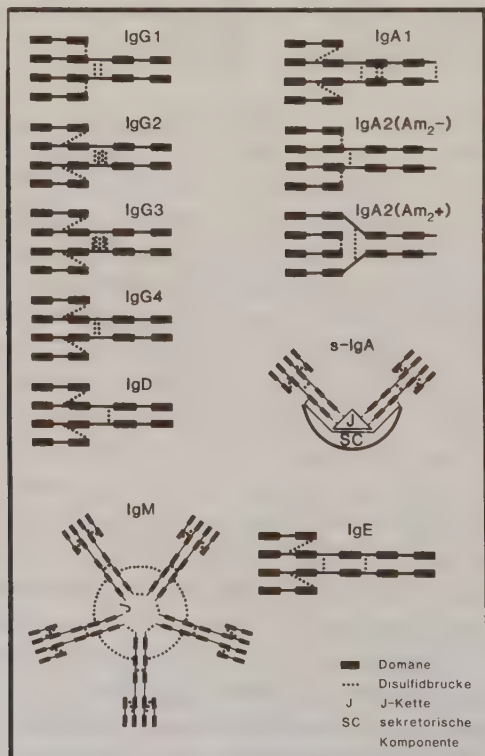


Abb.6 : Modell-Strukturen humaner Immunglobuline (nach Seiler 1981).

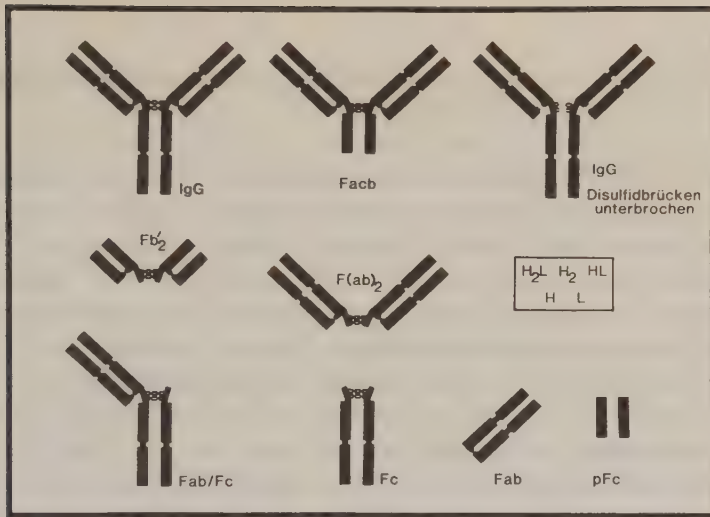


Abb.7 : IgG (IgG1) und davon abgeleitete Molekülfragmente, wie sie durch enzymatische Behandlung entstehen und in wechselnder Zusammensetzung in i.v.-IgG-Präparaten vorkommen. Rechts oben ein durch ein Sulfitylyse-Verfahren modifiziertes IgG und darunter die möglichen, bei dieser Behandlung entstehenden, noch kovalent verbundenen Kettenkombinationen (nach Seiler 1982).

Tab.1 : Eigenschaften von IgG und IgG-Spaltprodukten (nach Schulte-Wissermann et al. 1982).

	IgG	IgG-F(ab) ₂	IgG-Fab
Molekulargewicht(x 10 ³)	150	100	50
Halbwertszeit(Blut)	18Tage	1-2Tage	1Tag
Verstärkung des IgG-Katabolismus	+	-	-
Antigen-spez. Immunsuppression	++	-	-
Toxine			
Neutralisation	++	++	++
Elimination	+	++	++
Antibakterieller Effekt (in vivo)	++	++	(+)
Antiviraler Effekt (in vitro/in vivo)	++	++	(+)
Komplementaktivierung			
klassisch	++	-	(-)
alternativ	++	++	(+)
Phagozytose			
Makrophagen:			
via Fc-Rezeptor	+	-	(-)
via C3b-Rezeptor	++	++	(+)
Granulocyten:			
via Fc-Rezeptor	+	-	-
via C3b-Rezeptor	+	+	-
Exozytose			
Makrophagen:			
via Fc-Rezeptor	+	-	-
via C3b-Rezeptor	++	++	-
Granulocyten			
via Fc-Rezeptor	++	-	-
via C3b-Rezeptor	+	+	-
Exozytose und Aggregation Thrombocyten	++	-	-

3. Fragestellungen zur Therapie mit intravenös verabreichbaren Immunglobulin-Präparaten.

Die Wirksamkeit von Immunglobulin-Präparaten, die keine spezifisch wirksamen Hyperimmunsereen darstellen, wird bei bakteriellen Infektionen auch heute noch bezweifelt, obwohl es einige randomisierte Studien gibt (z.B. 48, 166), die ihren Einsatz gerechtfertigt erscheinen lassen. Zudem werden bei schweren Infektionen wie einer bakteriellen diffusen Peritonitis hochdosiert Antibiotika verabreicht, weshalb die Wirkung einer Zusatzmedikation mit Gammaglobulinen nicht sicher zu beurteilen ist. In diesem Zusammenhang soll erwähnt werden, daß seit den fünfziger Jahren dieses Jahrhunderts immer wieder die Auffassung einer synergistischen Wirkung von Gammaglobulinen und Antibiotika vertreten wird.

Aus den oben geschilderten Gründen schien es sinnvoll, die Wirksamkeit verschiedener i.v.-Immunglobulin-Präparate an einem Peritonitis-Modell der Ratte zu testen. Dabei waren folgende Fragen von besonderem Interesse :

- a) Können verschiedene, i.p. und i.v. hochdosiert verabreichte i.v.-Immunglobulin-Präparate die Letalität bei einer bakteriellen diffusen Peritonitis mit subletaler Infektionsstärke senken ?
- b) Kann unter i.p. und i.v. Therapie mit verschiedenen i.v.-Immunglobulin-Präparaten das durch Endotoxine mitverursachte Lungenödem der Ratten bei einer bakteriellen diffusen Peritonitis mit subletaler Infektionsstärke gemildert werden ?
- c) Besteht bei der Therapie einer bakteriellen diffusen Peritonitis mit letaler Infektionsstärke eine synergistische Wirkung von Antibiotika und verschiedenen i.v.-Immunglobulin-Präparaten ?

Darüberhinaus wurde versucht, mit Hilfe von Ratten-IgG-Spiegel-, Human-IgG-Spiegel- und Serum-Elektrophorese-Bestimmungen zu klären, ob der Ratten-IgG-Spiegel bei die Infektion überlebenden Tieren nach einem mehrtägigen Krankheitsverlauf abgesunken ist, ob nach mehrtägiger i.p. Gabe humaner Immunglobulin-Präparate über das Peritoneum eine vollständige Resorption erfolgte, und inwieweit dem infizierten Rattenorganismus angebotene humane Immunglobulin-Präparate "verbraucht" wurden.

4. Struktur und Wirkung von Taurolin.

Der Gedanke, die Bauchhöhle - und damit den gesamten Organismus - mit Hilfe von Desinfektionsmitteln bei einer bakteriellen Peritonitis zu "reinigen", ist sehr alt. Von den vielen Substanzen, die z.B. noch in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts erprobt wurden, wie Äther, Olivenöl, Kampferöl und sogar Pferdeserum, lehnte Kirschner in seinem am Anfang erwähnten Vortrag (115) zu Recht alle als völlig untauglich ab. Gegenwärtig stehen neben dem 0,9%igem NaCl im wesentlichen nur noch drei verschiedene Arten von Spüllösungen zur Diskussion :

- a) Spüllösungen mit verschiedenen antibiotischen Zusätzen :
Diese werden aber wegen der unkontrollierbar hohen Resorptionsquote und der unberechenbaren Wirkung auf den Verlauf der Peritonitis zunehmend abgelehnt (168).
- b) Jodpovidon :
Diese, als sehr wirksames Desinfektionsmittel bekannte, Substanz wird ebenfalls immer häufiger als für die Bauchhöhle ungeeignet angesehen, da sie in tierexperimentellen Studien eine letalitätsverschlechternde, toxische Wirkung zeigte (35, 83, 121), und zudem eine Beeinflussung des Schilddrüsenstoffwechsels durch das hochkonzentrierte Jod nicht ausgeschlossen werden kann (84).
- c) Die "Formaldehyd-Carrier" Noxythiolin und Taurolin :
Während das Noxythiolin wegen seiner Instabilität nur einen intraperitonealen Einsatz zuließ, fand das Taurolin (= wässrige Taurolidin-Lsg.) in den letzten Jahren zunehmend Beachtung, da es neben seiner Anwendung als Spüllösung auch zur intravenösen Applikation empfohlen wird :

Taurolidin ist ein Bis(1,1-dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinyl-4)-methan mit einem Mol.gewicht von 284,369. Es entsteht durch Reaktion zweier Moleküle Taurinamid mit drei Molekülen Formaldehyd. Das Taurinamid ist ein Amid der Aminosulfonsäure Taurin, die überall im Körper vorkommt und beim Cystein-Abbau entsteht. In Umkehr seiner Bildung soll Taurolidin hydrolytisch entstandene Methylol-Gruppen auf die Murine der Bakterienzellwände sowie die Lipopolysaccharide der Endotoxine übertragen. Dabei sollen die

Bakterien getötet und die Endotoxine entgiftet werden (Abb.8). Von einer Resistenzentwicklung ist bisher nichts bekannt (34, 268, 271). Das Wirkungsspektrum umfaßt alle gramnegativen und grampositiven Anaerobier und Aerobier sowie verschiedene Pilzstämmen (142, 268). Die LD₅₀ wird je nach Autor, Versuchstier und Art der Verabreichung unterschiedlich angegeben. Einen umfassenden Überblick geben die Tab. 2 und 3 (zusammengestellt nach 33, 36, 76, 263, 271).

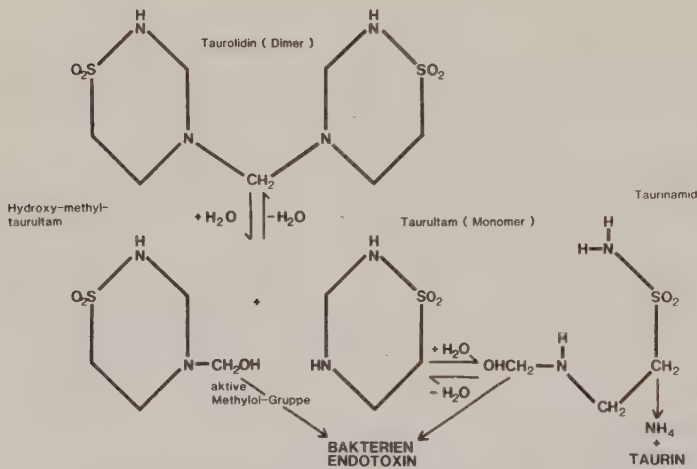


Abb.8 : Wirkungsmechanismus und Metabolismus von Taurolidin (nach Browne 1981).

Folgende Nebenwirkungen sind bisher bekannt :

- Vagotone Symptome wie Miosis, Speichelfluß, Bradykardie, Tränenfluß mit Erregung gefolgt von Sedation bei schneller intravenöser Injektion am Tier (36, 271).
- Milde Adhäsionen in der Peritonealhöhle bei chronischen Toxizitäts-Studien an Ratten und Kaninchen (33).
- Schmerzhaftes Venenreizung durch Gabe über einen peripheren Zugang bei Patienten (268).
- Schmerzen durch intraperitoneale Instillation von 2%igem

Taurolidin bei einigen Patienten (124).

- Mögliche Interaktion mit Dopamin bei gleichzeitiger Gabe (268, 271).
- Gleichzeitige Gabe von Dakinscher Lösung, H_2O_2 , Jodpovidon und anderen Oxidationsmitteln streng kontraindiziert, da hierdurch Taurolidin zu Ameisensäure oxidiert wird (268).

AUTOR	VERSUCHSTIER	APPLIKATION	LD 50
Geistlich-Pharma Wollhusen (1968)	Maus	oral	2000-2500mg/kg KG
Browne et al. (1978)	Maus und Ratte	oral	2500mg/kg KG
		intraperitoneal	1500mg/kg KG
		intravenös	2000mg/kg KG
Bühler et al. (1978)	Maus	oral	4000mg/kg KG
		intraperitoneal	2000mg/kg KG
		intravenös	>4000mg/kg KG
	Kaninchen	intravenös	>3600mg/kg KG
Wicki und Pfirrmann (1979)	Maus,Ratte,Kaninchen	intravenös	>4000mg/kg KG

Tab.2 : Angaben verschiedener Autoren zur LD₅₀ von Taurolidin.

Versuchstier	Applikation	LD ₅₀
Mäuse Ratten Kaninchen	intraperitoneal	4000mg/kg KG 2000mg/kg KG > 60mg/kg KG
Mäuse Kaninchen Meerschweinchen	intravenös	> 2000mg/kg KG > 1000mg/kg KG > 125mg/kg KG
Mäuse Ratten Kaninchen	oral	4300mg/kg KG > 5000mg/kg KG > 1000mg/kg KG

Tab.3 : LD₅₀ von Taurolidin (nach Waser 1983).

5. Fragestellungen zur Therapie mit Taurolin.

Aufgrund einer Vielzahl von Publikationen, die meistens in Fallberichten seine gute Wirksamkeit belegen, fand Taurolin in den letzten Jahren zunehmend Beachtung. Da jedoch in der BRD bis zum Jahr 1983 nur eine einzige experimentelle Studie durchgeführt und publiziert (83) wurde, die sich darüberhinaus nur mit der Anwendung von Taurolin als Spüllösung befaßte, und Taurolin schon einige Jahre in klinischer Erprobung ist, war es besonders wichtig, die Wirksamkeit von intraperitoneal und intravenös verabreichtem Taurolin einmal bei einer experimentellen bakteriellen Peritonitis an der Ratte zu testen. Es wurde versucht, mit vorliegender Arbeit folgende Fragen zu beantworten :

- a) Kann i.p. und i.v. verabreichtes Taurolin die Letalität bei einer bakteriellen diffusen Peritonitis mit subletaler Infektionsstärke senken ?
- b) Kann unter i.p. und i.v. Therapie mit Taurolin das durch Endotoxine mitverursachte Lungenödem der Ratten bei einer bakteriellen diffusen Peritonitis mit subletaler Infektionsstärke gemildert werden ?
- c) Hat bei einer bakteriellen diffusen Peritonitis mit letaler Infektionsstärke eine Kombinationstherapie mit Antibiotika und Taurolin bezüglich der Letalität und Ausprägung des Lungenödems Vorteile gegenüber einer alleinigen Antibiotika-Therapie ?

II MATERIAL UND METHODEN

1. Verwendete Therapeutika.

Immunglobulin-Präparate :

- ein Plasmin gespaltenes Immunglobulin (5%ig, Handelsname : Rhodiglobin i.v., Institut Merieux, Rhone-Poulenc Pharma GmbH, Norderstedt). Charge U-1136-2.
- ein Pepsin gespaltenes Immunglobulin (5%ig, Handelsname : Gamma-Venin, Behringwerke AG, Marburg). Charge 423091.
- ein 7S-Immunglobulin, das durch ein Reduktions- und Alkylierungsverfahren mittels Dithiothreitol und Jodacetamid modifiziert wurde (5%ig, Handelsname : Polyglobin, Cutter, Troponwerke Köln). Charge 0690-H.
- ein 7S-Immunglobulin, das durch ein limitiertes Sulfitolyse-Verfahren modifiziert wurde (5%ig, Handelsname : Venimmun, Behringwerke AG, Marburg). Charge 421004.
- ein 7S-Immunglobulin, das durch ein schonendes Fraktionierungsverfahren hergestellt wurde (5%ig, Handelsname : Intravenöses Immunglobulin human, Hormon-Chemie München). Charge 208944.

Anm. : Alle Modifikationsverfahren haben das Ziel, die antikomplementäre Aktivität zu beseitigen oder wenigstens auf ein Mindestmaß zu reduzieren.

Antibiotika :

- Piperacillin (Handelsname : Pipril, Cyanamid GmbH Wolfratshausen, Lederle Arzneimittel);
1g Piperacillin wird in 30ml 0,9%iger NaCl-Lösung gegeben.
- Gentamycin (Handelsname : Refobacin, E.Merck, Darmstadt);
5 Ampullen (=50mg in 10ml Aqua ad solut.) werden mit 40ml 0,9%iger NaCl-Lösung vermischt.

Taurolin :

- Taurolidin 2% (Handelsname : Taurolin 2%, Geistlich-Pharma, Wolhusen/Schweiz);

500ml 2%iges Taurolin (145mOsm/kg) enthalten :
10g Taurolidin, 25g Polyvinylpyrrolidon, 500ml Aqua dest.
ad solut.

Die Lösung wird vom Hersteller zur intravenösen Infusion via Zentralkatheder sowie zur Instillation in die Bauchhöhle empfohlen.

Placebo :

- 0,45%ige NaCl-Lösung (150mOsm/kg).

2. Versuchsaufbau und Therapieschema.

Es wurden Versuchsreihen mit zwei unterschiedlich starken Infektionen durchgeführt :

Im subletalen Modell wurde die alleinige Therapie mit fünf verschiedenen Immunglobulin-Präparaten bzw. mit Taurolin geprüft. Hierbei lag die Letalität der Kontrollgruppen, die ohne Therapie blieben, bei 60-80% (LD_{60-80}).

Im letalen Modell wurde die Wirkung einer Kombinationstherapie von drei verschiedenen Immunglobulin-Präparaten mit Antibiotika (Piperacillin + Gentamycin) sowie von Taurolin mit den gleichen Antibiotika untersucht. Die Letalität der Kontrollgruppen, die ohne Therapie blieben, war bei der in diesen Versuchsreihen verwendeten Infektionsstärke 100%ig (LD_{100}).

Herstellung einer Faeces-Aufschwemmung.

Das Infektionsmaterial zur Erzeugung der experimentellen diffusen Peritonitis wurde wiederholt folgendermaßen hergestellt : Frische Faeces einer Ratte (die Ratten defäkieren spontan, wenn sie aus dem Käfig geholt werden!) wird zunächst gewogen und je nach gewünschter LD mit einer unterschiedlich großen Menge phosphatgepufferter NaCl-Lösung (NaCl : 0,81%; Phosphatpuffer : 0,0067 M; pH : 7,2; steril und pyrogenfrei) verrührt. Die Mischung wird über zwei auseinandergefalteten, sterilen Kompressen in ein steriles Reagenzglas filtriert und auf diese Weise von unverdauten Nahrungsbestandteilen weitgehend getrennt.

Bakteriologie.

Um einen Anhaltspunkt über die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Dickdarmflora von Ratten bzw. des verwendeten Keimmaterials zu haben, wurde der gepoolte Inhalt eines Ratten-Dickdarms sowie die aus Faeces zweier weiterer Ratten hergestellten Aufschwemmungen (8 Gew.-% Faeces!) auf die wichtigsten Keimarten hin untersucht. Diese Bestimmungen wurden von Prof.Dr.G.Ruckdeschel vom Max-v.-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie (Direktor : Prof.Dr.F. Deinhardt) München, durchgeführt. Das Ergebnis ist in Tab.4 dargestellt.

Erzeugung der diffusen Peritonitis.

In acht Versuchsreihen wurden insgesamt 774 männlichen Sprague-Dawley Ratten eine Menge von je 0,1ml/10g Körpergewicht frischer Faeces-Aufschwemmung intraperitoneal verabreicht. Dazu wurden die Tiere unter Chloralhydrat-Narkose (3,6%ig; 0,1ml/10g Körpergewicht) durch eine mediane, 5mm lange Incision laparotomiert und das Infektionsmaterial in die Bauchhöhle instilliert. Noch vor vollständigem Verschuß der Bauchwand wurde mit der Therapie begonnen.

Die Ratten wurden vor Beginn des Experiments unter Standardbedingungen in Sammelkäfigen (3-4 Tiere pro Käfig) gehalten und nach Induktion der Peritonitis in Einzelkäfige gesetzt. Sie erhielten Wasser und Futter (Standard-Diät für Ratten und Mäuse, pathogenfrei, Firma Altromin, Large Lippe) ad libitum. Die überlebenden Tiere wurden nach Ablauf des Beobachtungszeitraums durch eine Überdosis Äther getötet und seziiert.

Erläuterung der sechs Versuchsreihen mit subletaler Infektionsstärke.

a) Therapie mit Immunglobulinen :

In fünf Versuchsreihen wurden fünf verschiedene, intravenös applizierbare Immunglobulin-Präparate getestet :

- das Plasmin gespaltene Immunglobulin;
- das Pepsin gespaltene Immunglobulin;
- ein 7S-Immunglobulin (Dithiothreitol/Jodacetamid);
- ein 7S-Immunglobulin (S-Sulfonierung);
- ein 7S-Immunglobulin (42⁰/Ammonsulfat, "schonend fraktioniert").

Pro Versuchsreihe galt folgender Versuchsaufbau :

Jeweils 90 Ratten wurden 3 Gruppen zugeordnet :

Gruppe A (n=30) : Kontrollgruppe ohne Therapie.

Gruppe B (n=30) : Immunglobulin intraperitoneal.

Gruppe C (n=30) : Immunglobulin intravenös.

Das Infektionsmaterial bestand aus sechs Aufschwemmungen, die je aus 8 Gew.-% Faeces und 92 Gew.-% phosphatgepufferter NaCl-Lösung hergestellt wurden.

Infizierungsmodus : In sechs Einzelversuchen (pro Einzelversuch eine Aufschwemmung!) erhielten jeweils 5 Tiere pro Gruppe (A,B,C) 0,1ml/10g Körpergewicht der Faeces-Aufschwemmung intraperitoneal verabreicht. Ein Einzelversuch dauerte ca. zweieinhalb Stunden. Die Infizierung der Tiere erfolgte bei drei Einzelversuchen in folgender Reihenfolge : 1A, 1B, 1C ... 5A, 5B, 5C.

Bei den drei anderen Einzelversuchen war die Reihenfolge :

1C, 1B, 1A ... 5C, 5B, 5A.

Pro Ratte wurden zehn Minuten Operationszeit benötigt.

Unmittelbar nach bakterieller Kontamination der Bauchhöhle wurde die Therapie der Gruppen B und C mit den verschiedenen Immunglobulin-Präparaten begonnen, wobei nachfolgendes Schema im 24h-Intervall (insgesamt 5 mal) zur Anwendung kam :

Gruppe A : ohne Therapie.

Gruppe B : 0,1ml/10g Körpergewicht 5%iges Immunglobulin i.p..

Gruppe C : 0,1ml/10g Körpergewicht 5%iges Immunglobulin i.v..

An Untersuchungen, Messungen und Berechnungen wurden durchgeführt :

- Dokumentation der Letalität bis zur 120. postoperativen Stunde.
- Sektion aller gestorbenen und überlebenden (nach 120h getöteten) Ratten.
- Messung des Gewichts aller Tiere vor Infektion sowie der überlebenden Tiere nach 120h.
- Messung der Lungenfeuchtgewichte aller gestorbenen und überlebenden Ratten sowie Berechnung des Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht. Als Kontrolle galt ein bei zwanzig gesunden Ratten ermittelter Quotient.

Der Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht erlaubt eine Aussage über das Ausmaß des bei dieser schweren Infektion im Humanbereich und im Tierexperiment beobachteten Lungenödems, welches wiederum einen Hinweis für das Ausmaß der Lungenschädigung durch zirkulierende bakterielle Toxine darstellt (225) (s. Diskussionspunkt IV,1.3.).

b) Therapie mit Taurolin :

In einer Versuchsreihe wurde das intravenös und intraperitoneal applizierbare Chemotherapeutikum Taurolin getestet :

90 Ratten wurden 3 Gruppen zugeordnet :

Gruppe A (n=30) : Kontrollgruppe ohne Therapie.

Gruppe B (n=30) : Taurolin intraperitoneal.

Gruppe C (n=30) : Taurolin intravenös.

Das Infektionsmaterial bestand auch bei dieser Versuchsreihe aus sechs Aufschwemmungen, die je aus 8 Gew.-% Faeces und 92 Gew.-% phosphatgepufferter NaCl-Lösung hergestellt waren.

Die Infizierung der Ratten erfolgte in gleicher Weise wie bei den fünf davor durchgeführten Versuchsreihen.

Unmittelbar nach bakterieller Kontamination der Bauchhöhle wurde mit der Taurolin-Therapie der Gruppen B und C begonnen, wobei nachfolgendes Schema im 8h-Intervall (insgesamt 10 mal) zur Anwendung kam :

Gruppe A : 0,1ml/10g KG 0,45%ige NaCl-Lösung intravenös +
0,1ml/10g KG 0,45%ige NaCl-Lösung intraperitoneal.

Gruppe B : 0,1ml/10g KG 0,45%ige NaCl-Lösung i.v. +
0,1ml/10g KG 2%iges Taurolidin (=200mg/kg KG) i.p..

Gruppe C : 0,1ml/10g KG 2%iges Taurolidin i.v. +
0,1ml/10g KG 0,45%ige NaCl-Lösung i.p..

Weil das 2%ige Taurolidin zur Therapie der Gruppen B und C dieser Versuchsreihe nur in 145mOsm-Lösung vorlag, war aus folgenden Gründen ein Volumenausgleich mit 0,45%iger NaCl-Lösung (=150mOsm/kg) notwendig :

- wegen einer möglichen Veränderung des Wasser- und Elektrolythaushalts durch die hypotone Taurolidin-Lösung.
- wegen der in der Wirkung nicht abzuschätzenden Verdünnung der Aufschwemmung und Veränderung des in ihr enthaltenen Keimmaterials.

- wegen des relativ großen Volumens des verabreichten Tauroli-
dins bzw. der Herz- und Kreislaufbelastung bei intravenöser
Therapie (es wurde in eine laterale Schwanzvene mit einer Ge-
schwindigkeit von 1ml/min. injiziert).

An Untersuchungen, Messungen und Berechnungen wurden durchge-
führt :

- Dokumentation der Letalität bis zur 80. postoperativen Stunde.
Die Begrenzung des Beobachtungszeitraums von 120h auf 80h war
möglich, weil sich am Verlauf der ersten fünf durchgeführten
Versuchsreihen herausstellte, daß die Gesamtletalität der dif-
fusen Peritonitis sich nach drei Tagen nur noch minimal geän-
dert hatte.
- Sektion aller gestorbenen und überlebenden (nach 80h getöteten)
Ratten.
- Messung des Gewichts aller Tiere vor Infektion sowie der über-
lebenden Tiere nach 80h.
- Messung der Lungenfeuchtgewichte aller gestorbenen und über-
lebenden Ratten sowie Berechnung des Quotienten aus Lungen-
feucht- und Körpergewicht.
- Makroskopische Untersuchung des Bauchsitus der überlebenden
Tiere von Gruppe B (i.p. therapiert) und Achten auf vermehrte
Adhäsionen, da in der Literatur ein Hinweis auf mögliche che-
mische Irritation des Peritoneums durch Taurolin gegeben wird
(33). Als Vergleich dienten die überlebenden Ratten der Gruppe
A (mit NaCl behandelt).

Erläuterung der zwei Versuchsreihen mit letaler Infektionsstärke.

a) Therapie mit Immunglobulinen + Antibiotika :

Versuchsaufbau : 150 Ratten wurden 5 Gruppen zugeordnet :

Gruppe a (n=30) : Kontrollgruppe ohne Therapie.

Gruppe b (n=30) : Antibiotika i.v.

Gruppe c (n=30) : Antibiotika i.v. + 7S-Ig(42⁰/Ammonsulfat) i.v..

Gruppe d (n=30) : Antibiotika i.v. + Plasmin gespaltenes Ig i.v..

Gruppe e (n=30) : Antibiotika i.v. + Pepsin gespaltenes Ig i.v..

Das Infektionsmaterial bestand aus sechs Aufschwemmungen, die je
aus 17 Gew.-% Faeces und 83 Gew.-% phosphatgepufferter NaCl-Lösung
hergestellt waren.

Infizierungsmodus : Jeweils 5 Tiere pro Gruppe erhielten in sechs Einzelversuchen 0,1ml/10g Körpergewicht Faeces-Aufschwemmung intraperitoneal verabreicht. Ein Einzelversuch dauerte ca. vier Stunden. Die Infizierung der Ratten erfolgte bei drei Einzelversuchen in folgender Reihenfolge :

1a, 1b, 1c, 1d, 1e ... 5a, 5b, 5c, 5d, 5e.

Bei den drei anderen Einzelversuchen war die Reihenfolge :

1e, 1d, 1c, 1b, 1a ... 5e, 5d, 5c, 5b, 5a .

Unmittelbar nach Infizierung der Ratten wurde die Therapie der Gruppen b, c, d und e mit den Antibiotika und Immunglobulinen begonnen. Danach wurde die Immunglobulin-Therapie im 24h-Intervall (insgesamt 4 Injektionen) sowie die Antibiotika-Therapie im 8h-Intervall (insgesamt 10 mal) fortgeführt :

Gruppe a : ohne Therapie.

Gruppe b : 0,1ml/100g (=33mg/kg) KG Piperacillin (P.) i.v. +
0,1ml/100g (=1mg/kg) KG Gentamycin (G.) i.v..

Gruppe c : P. + G. + 0,1ml/10g KG 7S-Ig(42⁰/Ammonsulfat) i.v..

Gruppe d : P. + G. + 0,1ml/10g KG Plasmin gespaltenes Ig i.v..

Gruppe e : P. + G. + 0,1ml/10g KG Pepsin gespaltenes Ig i.v..

Es wurde die Letalität bis zur 80. postoperativen Stunde dokumentiert und der Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht ermittelt.

b) Therapie mit Taurolin + Antibiotika :

Versuchsaufbau : 84 Ratten bildeten 4 Gruppen :

Gruppe D (n=12) : Kontrollgruppe ohne Therapie.

Gruppe E (n=12) : Taurolin i.v..

Gruppe F (n=30) : Antibiotika i.v..

Gruppe G (n=30) : Taurolin i.v. + Antibiotika i.v..

Das Infektionsmaterial bestand aus sechs Aufschwemmungen, die je aus 17 Gew.-% Faeces und 83 Gew.-% phosphatgepufferter NaCl-Lösung hergestellt waren.

Infizierungsmodus : In sechs Einzelversuchen wurde jeweils eine Aufschwemmung für je zwei Ratten der Gruppen D und E sowie je fünf Ratten der Gruppen F und G verwendet.

Die Infizierung der Tiere erfolgte bei drei Versuchen auf diese Weise : 1D, 1E, 1F, 1G, 2D, 2E, 2F, 2G, 3F ... 5G.

Bei den drei anderen Versuchen war die Reihenfolge :

1G, 1F, 1E, 1D, 2G, 2F, 2E, 2D, 3G ... 5F.

Unmittelbar nach Induktion der Peritonitis wurde mit der Therapie der Gruppen E, F und G begonnen, wobei nachstehendes Schema im 8h-Intervall (insgesamt 10 mal) zur Anwendung kam :

Gruppe D : 0,1ml/10g KG 0,45%ige NaCl-Lösung i.v..

Gruppe E : 0,1ml/10g KG 2%iges Taurolidin i.v..

Gruppe F : P. (33mg/kg KG) + G.(1mg/kg KG) + 0,1ml/10g KG 0,45%ige NaCl-Lösung i.v..

Gruppe G : P. (33mg/kg KG) + G.(1mg/kg KG) + 0,1ml/10g KG 2%iges Taurolidin i.v..

Bei den Gruppen D und F, die kein Taurolidin erhielten, wurde der Volumenausgleich mit 0,45%iger NaCl-Lösung (=150mOsm/kg) vorgenommen, weil die Taurolidin-Lösung nur 145mOsm/kg ist.

Auch bei dieser Versuchsreihe wurde die Letalität bis zur 80. postoperativen Stunde beobachtet und der Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht ermittelt.

3. Gruppen-Einteilung für die IgG-Spiegel-Bestimmungen sowie die Elektrophoresen.

Zur Klärung eines Teils der in der Einleitung dargelegten Fragestellungen (S.14) bildeten 30 der 774 Ratten sowie weitere 15 Tiere - also insgesamt 45 Ratten - neun Gruppen, deren Zusammensetzung im folgenden erläutert werden soll :

Gruppe 0 (n=2) : humane Kontrollgruppe für die Elektrophorese-Bestimmungen.

Gruppe 1 (n=5) : gesunde bzw. nicht infizierte Kontrolltiere ohne Behandlung.

Gruppe 2 (n=5) : Kranke bzw. infizierte Ratten ohne Therapie, aus den Einzelversuchen 2 und 5 der Versuchsreihe mit alleiniger 7S-Ig(42⁰/Ammonsulfat)-Therapie stammend.

Gruppe 3 (n=5) : Kranke bzw. infizierte Ratten nach intraperitonealer Therapie mit 7S-Ig(42⁰/Ammonsulfat), aus den Einzelversuchen 2 und 5 stammend.

- Gruppe 4 (n=5) : Kranke bzw. infizierte Ratten nach intravenöser Therapie mit 7S-Ig(42⁰/Ammonsulfat), aus den Einzelversuchen 2 und 5 stammend.
- Gruppe 5 (n=5) : Kranke bzw. infizierte Ratten ohne Therapie, aus den Einzelversuchen 5 und 6 der Versuchsreihe unter alleiniger Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Ig stammend.
- Gruppe 6 (n=5) : Kranke bzw. infizierte Ratten nach intraperitonealer Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Ig, aus den Einzelversuchen 5 und 6 stammend.
- Gruppe 7 (n=5) : Kranke bzw. infizierte Ratten nach intravenöser Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Ig, aus den Einzelversuchen 5 und 6 stammend.
- Gruppe 8 (n=5) : Gesunde, nicht infizierte Kontrolltiere, die fünf Tage lang intravenös das 7S-Ig(42⁰/Ammonsulfat) erhalten hatten.
- Gruppe 9 (n=5) : Gesunde, nicht infizierte Kontrolltiere, die fünf Tage lang intraperitoneal das 7S-Ig(42⁰/Ammonsulfat) erhalten hatten.

Den Tieren wurde entweder sofort (Gruppe 1) oder nach fünf Tagen Beobachtungs- bzw. Therapiezeit (Gruppen 2-9) durch Herzpunktion Blut entnommen, heparinisiert (Thrombophob, Fa. Nordmark) und zentrifugiert. Der Plasma-Überstand wurde abpipettiert und im Kühltank bei -70⁰ bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt.

4. Agar-Doppel-Diffusionstest nach Ouchterlony.

Die getesteten humanen Immunglobulin-Präparate sind für die Ratten heterologe Seren. Auch wenn man berücksichtigt, daß diese Präparate für Ratten nur schwach immunogene Eigenschaften haben sollen, und die Therapie-Zeit (max. 5 Tage) zu kurz für eine reaktive Antikörperbildung gegen humane Immunglobulin-Moleküle sein dürfte, schien es dennoch sinnvoll, Rattenplasma zu untersuchen, da die Möglichkeit vorhandener reaktiver, kreuzreagierender oder präformierter Ratten-Antikörper nicht ohne Prüfung ausgeschlossen werden darf.

Aus diesem Grund wurde jeweils fünf Ratten, die die Peritonitis überlebten und fünf Tage lang die verschiedenen Immunglobulin-Präparate in einer Dosis von 0,1ml/10g Körpergewicht intraperitoneal verabreicht bekamen, am 5. postoperativen Tag durch Herzpunktion Blut entnommen, heparinisiert (mit Thrombophob der Fa. Nordmark), zentrifugiert, und das gewonnene Plasma mittels des Doppeldiffusionstests nach Ouchterlony untersucht. Desweiteren wurde ein Kontrollversuch mit fünf gesunden Tieren durchgeführt. Diese erhielten intraperitoneal 5 Tage lang das durch schonende Fraktionierung gewonnene Immunglobulin-Präparat in gleicher Dosierung. Danach wurde auch ihnen Blut entnommen und das Plasma untersucht.

Folgender Arbeitsgang war dazu notwendig :

Objektträger werden mit Schwefelsäure oder Alkohol entfettet, mit einer 2%igen Agarlösung dünn bestrichen und für einige Minuten in einen heißen Trockenschrank gelegt. 2,5ml einer 1,5%igen Agarlösung als Diffusionsgel werden dann auf dem Objektträger gleichmäßig verteilt. Sobald der Agar fest geworden ist, werden mit einer Schablone Löcher in das Gel gestanzt und das Plasma der mit den verschiedenen Immunglobulin-Präparaten behandelten Ratten ("Antiserum") sowie die humanen Immunglobuline ("Antigene") in diese Stanzlöcher gefüllt. Danach kommen die Träger für ca. 24h in eine feuchte Kammer. In dieser Zeit wandern Antigene und eventuell vorhandene Antikörper aus benachbarten Stanzlöchern in dem neutralen Agargel aufeinander zu und bilden bei Korrespondenz Präzipitationslinien. Nach mindestens einem Tag werden die Träger zwei bis drei Tage in 0,9%iger NaCl-Lösung gewässert, mit Aqua dest. nachgespült, mit befeuchtetem Filterpapier bedeckt und bei Zimmertemperatur getrocknet. Anschließend werden die Objektträger für jeweils fünf Minuten in 2%ige Essigsäure, zur Färbung in Amidoschwarzlösung und dann zur Entfärbung in verschiedene, im Verhältnis von 9 : 1 gemischte Methanol-Eisessig(96%ig)-Lösungen gelegt.

Das Ergebnis der Doppeldiffusion wird dokumentiert.

Materialien und ihre Herstellung :

- 2%ige Agarlösung :

0,6g Agar (Behringwerke AG, Marburg) werden in 30ml Agarose-Puffer zum Kochen gebracht.

- 1,5%ige Agarlösung :

4,5g Agar (Behringwerke AG, Marburg) werden in 300ml Agarose-Puffer zum Kochen gebracht. Um Kontaminationen mit Pilzen oder Bakterien zu vermeiden, werden einige Gramm Cialit (ASID Bonz und Sohn GmbH, Unterschleißheim) dazugegeben.

- Agarose-Puffer :

9,81g Na-Veronal

6,48g Na-Acetat x $3H_2O$

60ml 0,1 N HCL

mit Aqua dest. auf 1000ml auffüllen und auf pH 8,6 einstellen. Zum Gebrauch wird dann der Puffer mit Aqua dest. im Verhältnis 1 : 2 verdünnt.

- Amidoschwarzlösung :

1g Amidoschwarz (Fa. Merck)

6,12g Na-Acetat x $3H_2O$

2,6ml Eisessig 96%ig

100ml Glycerin 30%ig

mit Aqua dest. auf 500ml auffüllen.

5. Statistik.

Zum statistischen Vergleich der IgG-Spiegel sowie der Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht von infizierten und gesunden Ratten diente der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney (167).

Dieser Test prüft bei zwei nicht normalverteilten und normalverteilten Stichproben, ob sich ihre Mittelwerte signifikant oder nur zufällig voneinander unterscheiden. Dabei werden die Einzelwerte der beiden Stichproben in einer gemeinsamen aufsteigenden Reihe angeordnet und jedem Wert eine entsprechende Rangzahl zugeordnet. Die Summe der Rangzahlen der 1. Stichprobe sei R_1 , die der 2. Stichprobe sei R_2 . Der Umfang der 1. Stichprobe sei l , der der 2. Stichprobe sei m .

Es gilt :

$$U_1 = l \cdot m + \frac{l(l+1)}{2} - R_1$$

$$U_2 = 1 \cdot m + \frac{m(m+1)}{2} - R_2$$

Die Nullhypothese lautet :

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu$$

d.h. die Mittelwerte der beiden Reihen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Wenn die kleinere der beiden Größen U_1 , U_2 kleiner oder gleich einem bestimmten Tabellenwert ist, muß die Nullhypothese abgelehnt werden. Es besteht dann mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit α ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stichproben. Man geht zum Beispiel bei $\alpha = 0,01$ davon aus, daß für 1% der Stichproben die Nullhypothese angenommen wird, und somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Reihen besteht.

In den verschiedenen Versuchsreihen wurden die Letalitätsraten der einzelnen Gruppen ohne und mit Therapie mittels der Methode der Schnellschätzung der Vertrauensgrenzen einer beobachteten relativen Häufigkeit nach Clopper und Pearson miteinander verglichen. Mit diesem Verfahren kann man aus dem Prozentsatz in der Stichprobe auf das Vertrauensintervall in der Grundgesamtheit schließen. Die statistische Sicherheit beträgt hierbei 95% (185).

Bei allen Berechnungen der Mittelwerte galt als Maß für die Streuung die Standardabweichung (s).

6. Ratten-IgG-Spiegel, Menschen-IgG-Spiegel und Serum-Elektrophoresen.

Von Prof.Dr.J.Seifert von der Abt. Allgemeine Chirurgie der Universität Kiel wurden die Ratten- bzw. Menschen-IgG-Spiegel laser-nephelometrisch bestimmt und die Serum-Elektrophoresen auf Cellulose-Acetat-Folien mittels der Mikromethode durchgeführt.

III ERGEBNISSE

1. Bakteriologie.

Das Ergebnis der bakteriologischen Bestimmungen ist in Tab.4 zusammengestellt. Zur Frage der Vergleichbarkeit von menschlicher mit Ratten- Dickdarmflora wird auf den Diskussionspunkt IV,1.1.3. verwiesen.

	Ratte 1	Ratte 2	Ratte 3
AEROBIER			
Gramnegative,nicht sporenbildende Stäbchen:			
Enterobacteriaceae (E.coli,Proteus, Enterobacter,Klebsiella)	$1,1 \times 10^8$	$5,0 \times 10^4$	$7,0 \times 10^4$
Pseudomonas aeruginosa	$< 5,0 \times 10^1$	$< 5,0 \times 10^1$	$< 5,0 \times 10^1$
Grampositive Kokken:			
Staphylococcus aureus	$< 5,0 \times 10^1$	$5,0 \times 10^2$	$1,5 \times 10^3$
Staphylococcus epidermidis	$< 5,0 \times 10^1$	$6,0 \times 10^3$	$1,5 \times 10^4$
Streptokokken (Streptococcus faecalis, Streptococcus viridans)	$2,7 \times 10^6$	$5,0 \times 10^2$	$2,0 \times 10^3$
ANAEROBIER			
Gesamtkeimzahl:	$3,5 \times 10^9$	$5,0 \times 10^7$	$7,6 \times 10^7$
Gramnegative,nicht sporenbildende Stäbchen:			
Bacteroidaceae (Bacteroides fragilis,Bacteroides spp., Fusobakterien)	$3,0 \times 10^9$	$3,5 \times 10^7$	$7,0 \times 10^7$
Grampositive,nicht sporenbildende Stäbchen:			
Bifidobakterien	$4,0 \times 10^8$	$5,0 \times 10^8$	$3,5 \times 10^6$
Laktobazillen und Eubakterien	$7,5 \times 10^6$	$< 5,0 \times 10^1$	$< 5,0 \times 10^1$
Grampositive, sporenbildende Stäbchen:			
Clostridium perfringens	$1,2 \times 10^3$	$< 5,0 \times 10^1$	$< 5,0 \times 10^1$
SPROSSPILZE	$< 5,0 \times 10^1$	$< 5,0 \times 10^1$	$< 5,0 \times 10^1$

Tab.4 : Keimzahlbestimmung von Dickdarminhalt
(n/g Feuchtgewicht) bei Ratte 1 und
Faeces-Aufschwemmung (n/ml mit 8 Gew.-%
Faeces und 92 Gew.-% NaCl-Phosphat-Puffer)
bei Ratte 2 und Ratte 3.

2. Untersuchung von Rattenplasma auf Antikörper gegen humane Immunglobulin-Präparate.

Mit dem Doppeldiffusionstest nach Ouchterlony ließen sich im Plasma infizierter Tiere, die die Peritonitis unter Therapie mit fünf verschiedenen Immunglobulin-Präparaten überlebten, keine Antikörper gegen irgendeines der Präparate nachweisen. Auch die gesunden Ratten, die in einem Kontrollversuch fünf Tage lang intraperitoneal das durch schonende Fraktionierung gewonnene 7S-Immunglobulin erhielten, entwickelten keine Antikörper gegen das Präparat.

Auf Grund dieser Ergebnisse kann eine Beeinflussung der Therapie mit humanen Immunglobulin-Präparaten durch präformierte, kreuzreagierende oder reaktive Ratten-Antikörper ausgeschlossen werden.

3. Letalität.

3.1. Letalität bei den sechs Versuchsreihen mit subletaler Infektionsstärke.

Letalität unter Therapie mit dem Plasmin gespaltenen Immunglobulin-Präparat :

Die Gesamtletalität der unbehandelten Ratten von Gruppe A lag nach 120 Stunden bzw. 5 Tagen bei 77% (Tab.5). Die intraperitoneale Applikation des Plasmin gespaltenen Präparats erbrachte bei Gruppe B keine Verbesserung, während bei intravenöser Behandlung der Gruppe C vier Tiere weniger starben als in Kontrollgruppe A. Statistisch hat dies jedoch keine Bedeutung. Abb.9 zeigt den Verlauf der Überlebensrate innerhalb des Beobachtungszeitraums im Gesamten, während in Tab.12 die Letalität der drei Gruppen A, B und C bei allen sechs Einzelversuchen (sechs Aufschwemmungen!) dargestellt ist.

Letalität unter Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Immunglobulin-Präparat :

Die Gesamtletalität der Kontrollgruppe A lag auch bei dieser Versuchsreihe bei 77% (Tab.5). Unter intravenöser Therapie mit

dem Pepsin gespaltenen Präparat starben nur noch 47% der Tiere von Gruppe C, während die intraperitoneale Applikation ein noch besseres Ergebnis erzielte : Die Letalität der Gruppe B lag bei nur 30%. Den Verlauf der Überlebensrate zeigt Abb.10, in Tab.13 ist die Letalität anhand der Einzelversuche dargestellt. Die Letalitäts-Verbesserungen der Gruppen B und C sind statistisch signifikant.

Letalität unter Therapie mit den drei 7S-Immunglobulin-Präparaten :

Die Gesamtletalität der drei Kontrollgruppen A ohne Therapie lag bei 73%, 60% und 80% (Tab.5). Die Letalitäts-Senkung unter intravenöser Therapie mit den drei 7S-Immunglobulin-Präparaten um 13%, 17% und noch einmal 13% (Tab.6) war statistisch nicht signifikant. Die intraperitoneale Gabe der Gruppen B schnitt etwas besser ab : Hier konnten das schonend fraktionierte Präparat (42⁰/Ammonsulfat) sowie das sulfonierte Immunglobulin die Letalität signifikant senken. Das mit Jodacetamid/Dithiothreitol behandelte Präparat war dazu nicht in der Lage. Die Abb.11-13 zeigen die Verläufe der Überlebensrate ohne und mit Therapie mit den drei Immunglobulin-Präparaten, während in den Tab.14-16 die Letalität der Gruppen A, B und C bei den jeweils sechs Einzelversuchen dargestellt ist (drei Versuchsreihen zu je sechs Einzelversuchen!).

Die Tab.6 gibt eine zusammenfassende Darstellung der Letalitäts-Verbesserungen, die unter Therapie mit den fünf verschiedenen Präparaten erzielt werden konnten.

Letalität unter Therapie mit Taurolin :

Die Gesamtletalität der unbehandelten Tiere der Gruppe A lag nach 80 Stunden bei 63% (Abb.14 und Tab.8). Sechzehn von insgesamt neunzehn Ratten starben zwischen der 16. und 32.Stunde. In dieser Zeitspanne kamen nur acht Tiere der Gruppe B zu Tode, obwohl die Letalität nach 80 Stunden mit 67% nahezu gleich hoch war. Hier führte die intraperitoneale Gabe von Taurolin zu einer Zeitverschiebung des letalen Ausgangs um ein 8h-Intervall ($p = 0,05$). Die intravenöse Gabe von Taurolin erhöhte die Gesamtletalität bei Gruppe C um 24% gegenüber Kontrollgruppe A auf 87% ($p = 0,05$).

In Tab.17 ist die Letalität der drei Gruppen A, B und C bei allen sechs Einzelversuchen (sechs Aufschwemmungen!) dargestellt.

Sektionsbefund :

Bei allen zehn überlebenden Ratten der Gruppe B, die intraperitoneal mit Taurolin behandelt wurde, fand sich ein ca. 1-2mm dicker Fibrin-Belag, der mit dem Peritoneum parietale und viszerale verklebt war und sich leicht abpräparieren ließ (Abb.15 und 16). Dagegen waren nur bei 27% (drei von elf Tieren) der Überlebenden von Gruppe A, die nur 0,45%iges NaCl erhielt, vereinzelte Fibrin-Auflagerungen erkennbar. Nach diesem Befund ist eine zusätzliche, durch hochdosiertes Taurolin bedingte chemische Irritation des Bauchfells wahrscheinlich.

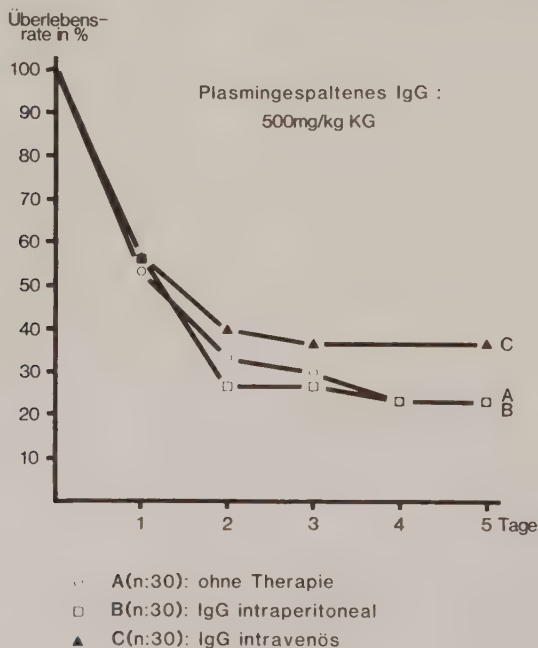


Abb.9 : Überlebensrate bei experimenteller Peritonitis der Ratte unter Therapie mit einem Plasmin gespaltenen Immunglobulin-Präparat innerhalb des Beobachtungszeitraums von fünf Tagen.

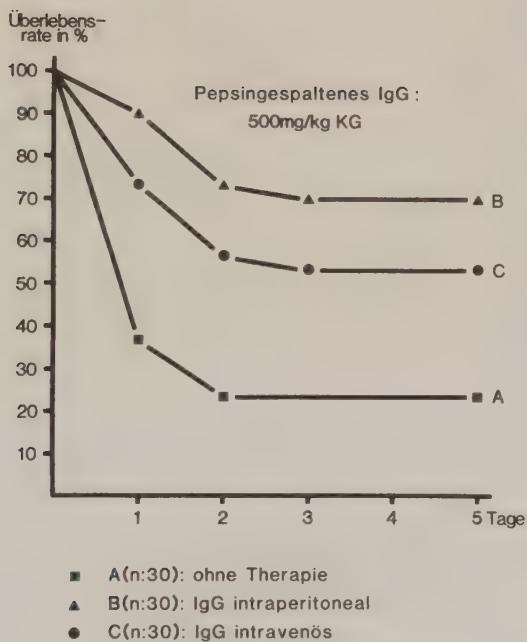


Abb.10 : Überlebensrate bei experimenteller Peritonitis der Ratte unter Therapie mit einem Pepsin gespaltenen Immunglobulin-Präparat innerhalb des Beobachtungszeitraums von fünf Tagen.

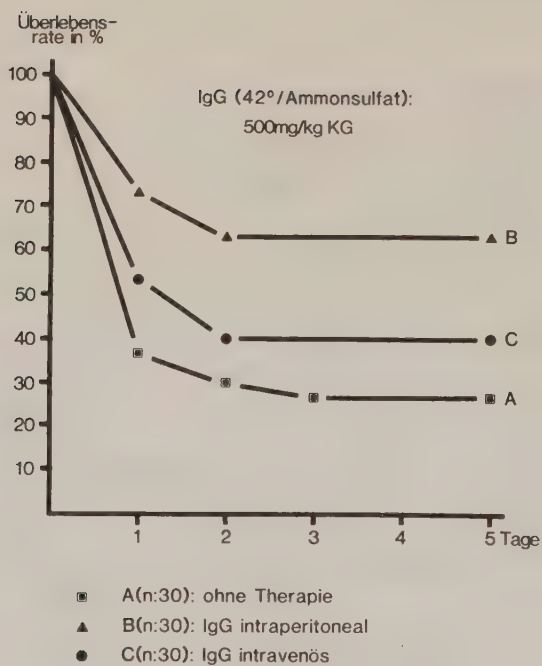


Abb.11 : Überlebensrate bei experimenteller Peritonitis der Ratte unter Therapie mit einem 7S-Immunglobulin-Präparat (42°/Ammonsulfat) innerhalb des Beobachtungszeitraums von fünf Tagen.

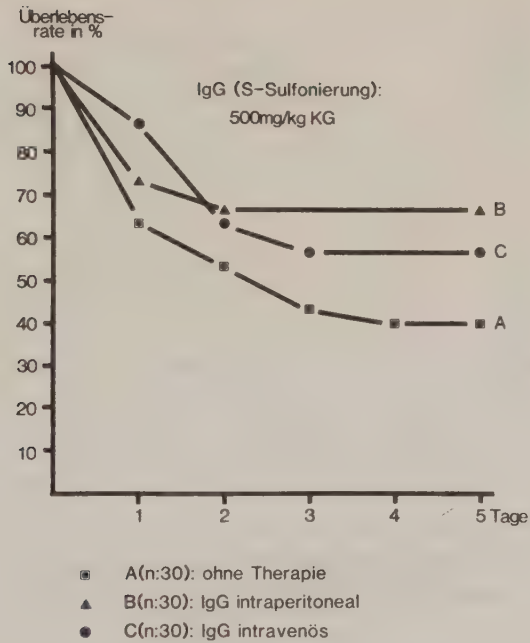


Abb.12 : Überlebensrate bei experimenteller Peritonitis der Ratte unter Therapie mit einem 7S-Immunglobulin-Präparat (S-Sulfonierung) innerhalb des Beobachtungszeitraums von fünf Tagen.

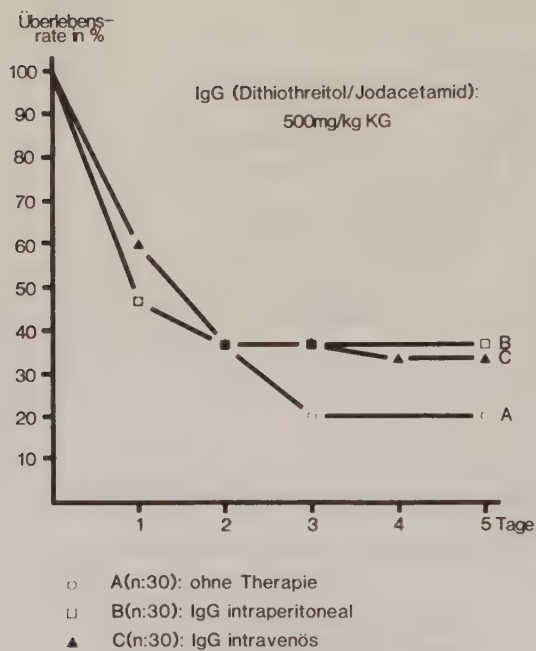


Abb.13 : Überlebensrate bei experimenteller Peritonitis der Ratte unter Therapie mit einem 7S-Immunglobulin-Präparat (Dithiothreitol/Jodacetamid) innerhalb des Beobachtungszeitraums von fünf Tagen.

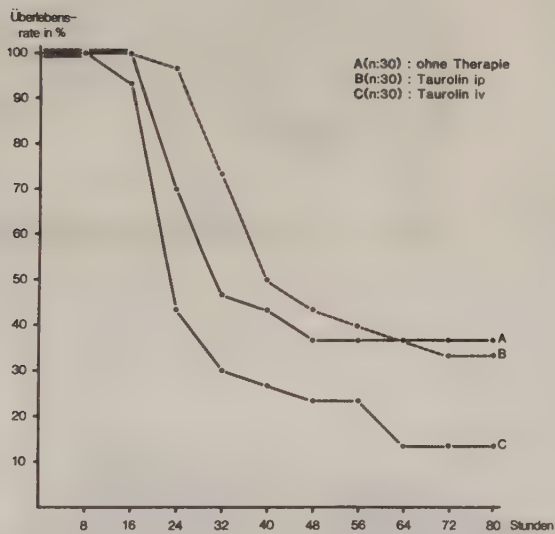


Abb.14 : Überlebensrate bei experimenteller Peritonitis der Ratte ohne und mit Taurolin innerhalb des Beobachtungszeitraums von achtzig Stunden.



Abb.15 : Bauchsitus einer überlebenden, mit Taurolin intra-peritoneal behandelten Ratte : 1-2mm dicker Fibrinbelag, der eine Differenzierung der Darmschlingen unmöglich macht.



Abb.16 : Bauchsitus der gleichen Ratte nach Abpräparation des Fibrinbelags.

	Letalität in % nach 120h (in Klammern: Anzahl der Tiere) bei:		
	Gruppe A (n=30) o.T.	Gruppe B (n=30) T. i.p.	Gruppe C (n=30) T. i.v.
Plasmin gespaltenes IgG:	77% (23)	77% (23)	63% (19)
Pepsin gespaltenes IgG:	77% (23)	30% (9)	47% (14)
7S-IgG (42°/Ammonsulfat):	73% (22)	37% (11)	60% (18)
7S-IgG (S-Sulfonierung):	60% (18)	33% (10)	43% (13)
7S-IgG (Dithiothreitol/ Jodacetamid)	80% (24)	63% (19)	67% (20)

Tab.5 : Letalität nach 120 Stunden bei Therapie der experimentellen, bakteriellen Peritonitis der Ratte mit fünf verschiedenen Gammaglobulin-Präparaten im subletalen Modell.

	Letalitätsverbesserung in % gegenüber jeweiliger Kontrollgruppe nach 120h (in Klammern Anzahl der Tiere) bei:	
	Gruppe B(n=30) Therapie i.p.	Gruppe C(n=30) Therapie i.v.
Plasmin-gespaltenes IgG:	0% (0)	13% (4)
Pepsin-gespaltenes IgG:	* 47% (14)	* 30% (9)
7S-IgG (42°/Ammonsulfat):	* 37% (11)	13% (4)
7S-IgG (S-Sulfonierung):	* 27% (8)	17% (5)
7S-IgG (Dithiothreitol/Jodacetamid):	17% (5)	13% (4)

Tab. 6 : Letalitätsverbesserung nach 120h gegenüber jeweiliger Kontrollgruppe bei Therapie der experimentellen, bakteriellen Peritonitis der Ratte mit fünf verschiedenen Gammaglobulin-Präparaten im subletalen Modell (* : $p = 0,05$).

3.2. Letalität bei den zwei Versuchsreihen mit letaler Infektionsstärke.

Letalität unter Therapie mit Immunglobulinen + Antibiotika :

Innerhalb sechzehn Stunden starben durch Applikation einer größeren Anzahl von Keimen alle Tiere der unbehandelten Kontrollgruppe a (Abb.17 und Tab.7). Die antibiotische Therapie mit Piperacillin + Gentamycin senkte die Letalität bei Gruppe b auf 50%. Trotz zusätzlicher Gabe dreier verschiedener Immunglobulin-Präparate bei den Gruppen c, d und e änderte sich an der Letalitätsverbesserung durch alleinige Antibiotika-Gabe nichts mehr. In Tab.18 ist der Letalitätsverlauf bei den fünf verschiedenen Gruppen dieser Versuchsreihe anhand der sechs Einzelversuche dargestellt.

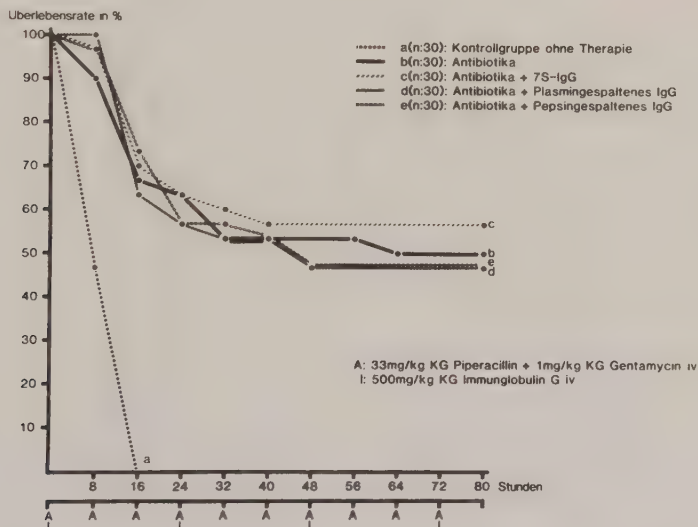


Abb.17 : Überlebensrate bei experimenteller Peritonitis der Ratte unter Therapie mit Immunglobulin-Präparaten + Antibiotika innerhalb des Beobachtungszeitraums von achtzig Stunden.

	Therapie i.v.	Letalität in % nach 80h (in Klammern: Anzahl der Tiere)
Gruppe a (n=30):	ohne Therapie	100% (30)
Gruppe b (n=30):	Piperacillin (P.) + Gentamycin (G.)	50% (15)
Gruppe c (n=30):	P. + G. + 7S-IgG(42°/Ammonsulfat)	43% (13)
Gruppe d (n=30):	P. + G. + Plasmin gespaltenes IgG	53% (16)
Gruppe e (n=30):	P. + G. + Pepsin gespaltenes IgG	53% (16)

Tab.7 : Letalität nach 80h bei Therapie der experimentellen bakteriellen Peritonitis der Ratte mit drei verschiedenen Immunglobulin-Präparaten (+ Antibiotika) im letalen Modell.

Letalität unter Therapie mit Taurolin + Antibiotika :

Auch bei dieser Versuchsreihe starben alle Tiere einer unbehandelten Kontrollgruppe (D) innerhalb sechzehn Stunden (Abb.18 und Tab.9). Die alleinige intravenöse Taurolin-Therapie der Ratten von Gruppe E konnte den Verlauf nicht beeinflussen. Dagegen senkte die alleinige Antibiotika-Gabe bei Gruppe F die Letalität wieder auf 50%. In der Gruppe G, in der die Ratten mit Antibiotika und zusätzlich Taurolin behandelt waren, war die Letalität mit 53% ebenso hoch. Allerdings war ein geringer Verzögerungseffekt nachweisbar, da nach der 16.Stunde noch fünf Tiere mehr lebten als bei Gruppe F. In Tab.19 sind die Letalitätsverläufe aller sechs Einzelversuche dieser Versuchsreihe dokumentiert.

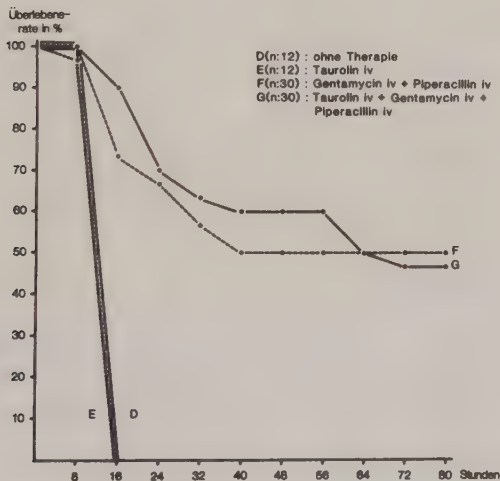


Abb. 18 : Überlebensrate bei experimenteller Peritonitis der Ratte unter Therapie mit Taurolin + Antibiotika innerhalb des Beobachtungszeitraums von achtzig Stunden.

	Letalität in % nach 80h ohne und mit Taurolin (in Klammern: Anzahl der Tiere)
Gruppe A(n=30) ohne Therapie:	63% (19)
Gruppe B(n=30) Taurolin i.p.:	67% (20)
Gruppe C(n=30) Taurolin i.v.:	87% (26)

Tab.8 : Letalität nach 80 Stunden bei Therapie der experimentellen, bakteriellen Peritonitis der Ratte mit Taurolin im subletalen Modell.

	Therapie i.v.	Letalität in % nach 80h (in Klammern: Anzahl der Tiere)
Gruppe D(n=12):	ohne Therapie	100% (12)
Gruppe E(n=12):	Taurolin	100% (12)
Gruppe F(n=30):	P. + G.	50% (15)
Gruppe G(n=30):	P. + G. + Taurolin	53% (16)

Tab.9 : Letalität nach 80 Stunden bei Therapie der experimentellen, bakteriellen Peritonitis der Ratte mit Taurolin (+Antibiotika) im letalen Modell.

4. Lungenfeuchtgewichte, Körpergewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht.

In allen acht Versuchsreihen wurden bei allen überlebenden Tieren die Körpergewichte vor und nach Induktion der Peritonitis (am Ende des Beobachtungszeitraums) und die Lungengewichte nach hundertzwanzig bzw. achtzig Stunden (je nach Versuchsreihe) gemessen. Bei den gestorbenen Ratten wurden die Lungenfeuchtgewichte unmittelbar nach ihrem Tod sowie die Körpergewichte vor Induktion der Peritonitis ermittelt. Mit diesen Daten wurde dann der Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei den überlebenden und gestorbenen Tieren der verschiedenen Gruppen errechnet, um einen zufälligen Fehler auszuschließen, der durch das geringfügig unterschiedliche Gewicht der jungen, noch nicht ganz ausgewachsenen, Ratten hätte entstehen können. Die errechneten Werte wurden nun einer gesunden Kontrollgruppe ohne Infektion (Tab.22) gegenübergestellt, um den Anstieg der Lungenfeuchtgewichte unter der Infektion sichtbar zu machen; diese Gruppe K galt allen Gruppen als Referenz und ist in den Abb.19-23 durch die erste Säule repräsentiert.

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Quotienten bei den einzelnen Gruppen sind den Abb.19-23 zu entnehmen. Eine ausführliche statistische Analyse der Werte legen die Tab.23-30 dar. Über die statistische Signifikanz der Quotienten-Unterschiede gibt Tab.31 Auskunft.

4.1. Lungenfeuchtgewichte, Körpergewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei den sechs Versuchsreihen mit subletaler Infektionsstärke.

- Unter Therapie mit den Immunglobulin-Präparaten (Abb.19-21) : Mit Ausnahme des 7S-Ig(Dithiothreitol/Jodacetamid) gelang es keinem Präparat, durch hochdosierten intravenösen oder intraperitonealen Einsatz die Lungenfeuchtgewichte gegenüber einer infizierten Kontrollgruppe ohne Therapie statistisch signifikant zu senken. Dies gilt sowohl für die überlebenden als auch für die gestorbenen Ratten. Es ist lediglich ein sehr geringer Rückgang des Lungenfeuchtgewichts unter intraperitonealer Therapie mit dem 7S-Ig (S-Sulfonierung) sowie dem Plasmin gespaltenen Ig bei den überle-

benden Tieren gegenüber der Kontrollgruppe ohne Therapie festzustellen. Das gleiche gilt für das 7S-Ig(42⁰/Ammonsulfat). Unter Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Immunglobulin-Präparat war dies bei den gestorbenen Ratten zu beobachten, während bei den überlebenden Tieren die Lungengewichte im Vergleich zur infizierten Kontrollgruppe sogar anstiegen ($\alpha = 0,05$). Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die Therapie mit diesem Präparat den größten Letalitäts-Rückgang zu verzeichnen hatte, und die Anzahl der Tiere von Kontrollgruppe A und Therapiegruppe B sehr verschieden ist. Das 7S-Ig(Dithiothreitol/Jodacetamid) senkte die Lungenfeuchtgewichte bei den überlebenden Tieren sowohl unter intraperitonealer ($\alpha = 0,02$) als auch unter intravenöser ($\alpha = 0,05$) Therapie gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Therapie statistisch signifikant; bei den gestorbenen Ratten konnte man dies nur unter intravenöser Therapie ($\alpha = 0,05$) beobachten. Insgesamt sind die festgestellten Unterschiede als gering zu betrachten und lassen den Schluß eines besseren Ergebnisses verglichen mit den anderen Präparaten nicht zu. Dies gilt umso mehr, wenn man die Letalitäts-Ergebnisse mitberücksichtigt (s. auch IV,2.3.7.).

- Unter Therapie mit Taurolin (Abb.21) :

Die Lungenfeuchtgewichte der überlebenden Tiere waren unter intraperitonealer Therapie geringer ($\alpha = 0,05$) als die der überlebenden Tiere, die ohne Therapie geblieben waren (Abb.21). Das gleiche gilt für die gestorbenen Ratten ($\alpha = 0,002$). Diese "günstige" Wirkung des Chemotherapeutikums konnte bei intravenösem Einsatz nicht beobachtet werden.

4.2. Lungenfeuchtgewichte, Körpergewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei den zwei Versuchsreihen mit letaler Infektionsstärke.

- unter Therapie mit Immunglobulin-Präparaten + Antibiotika (Abb.22) : Sowohl bei den überlebenden als auch bei den gestorbenen Tieren der verschiedenen Therapie-Gruppen ergab sich bezüglich des Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei den zwei Gruppen, die neben den Antibiotika noch zusätzlich ein Pepsin gespaltenes bzw. ein

Plasmin gespaltenes Präparat erhalten hatten, waren die Lungenfeuchtgewichte bei den überlebenden Tieren lediglich etwas geringer als bei den überlebenden Ratten der Gruppe b, die nur Antibiotika erhielt.

- unter Therapie mit Taurolin + Antibiotika (Abb.23) :

Zwischen den einzelnen Gruppen zeigten die Lungenfeuchtgewichte sowohl bei den überlebenden als auch bei den gestorbenen Ratten keine signifikanten Unterschiede. Bei den Gestorbenen war in der Gruppe, in der die Tiere mit Antibiotika und zusätzlich Taurolin (G_2) behandelt waren, die Zunahme des Lungenwassers etwas geringer als in der Gruppe, in der die Ratten ausschließlich mit Antibiotika (F_2) therapiert wurden. Bei den Überlebenden zeigte sich ein gegensinniges Verhalten (Abb.24).

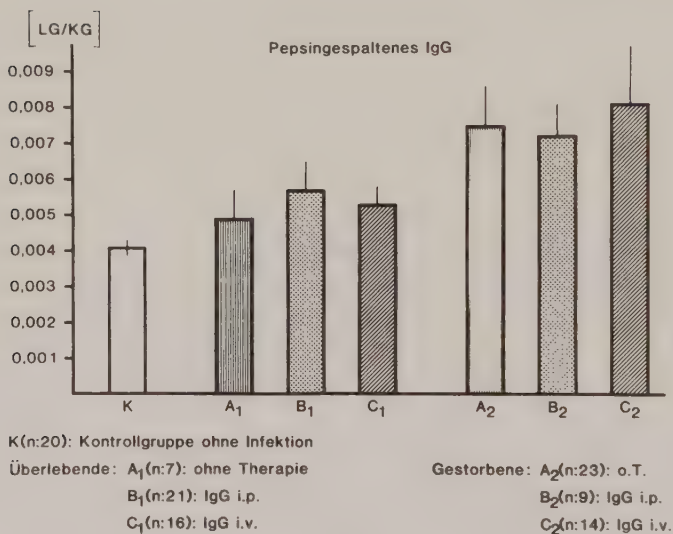
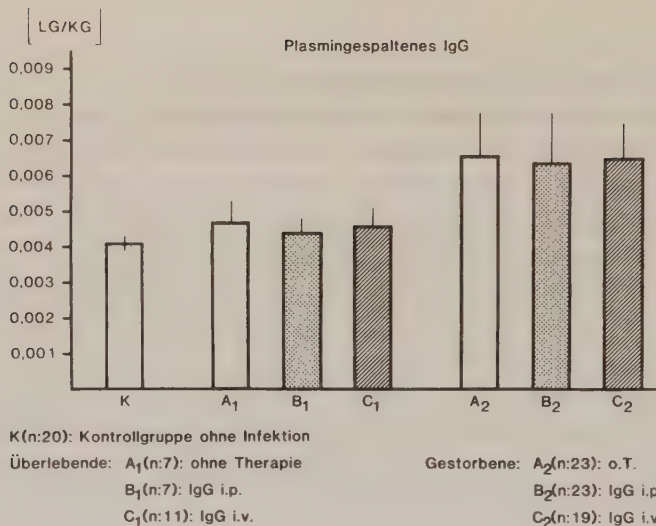
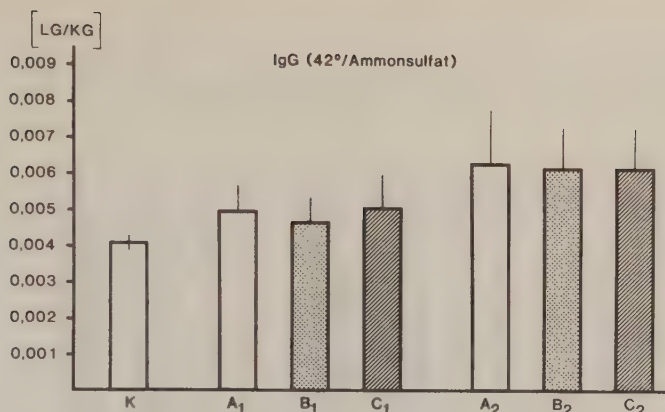


Abb.19 : Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei den überlebenden und gestorbenen Ratten unter Therapie mit dem Plasmin gespaltenen (oben) sowie dem Pepsin gespaltenen (unten) Immunglobulin-Präparat.



K(n:20): Kontrollgruppe ohne Infektion

Überlebende: A₁(n:8): ohne Therapie

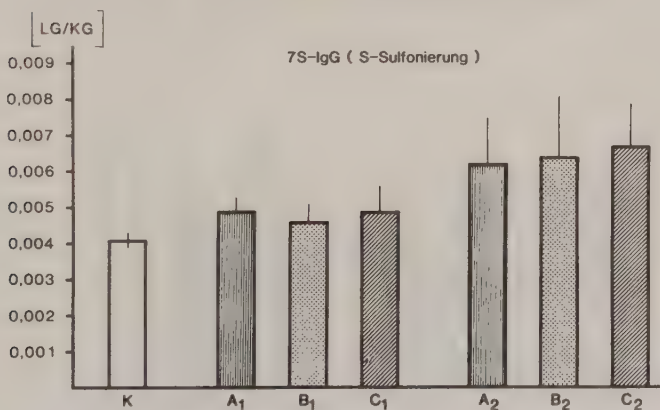
B₁(n:19): IgG i.p.

C₁(n:12): IgG i.v.

Gestorbene: A₂(n:22): o.T.

B₂(n:11): IgG i.p.

C₂(n:18): IgG i.v.



K(n:20): Kontrollgruppe ohne Infektion

Überlebende: A₁(n:12): ohne Therapie

B₁(n:20): IgG i.p.

C₁(n:17): IgG i.v.

Gestorbene: A₂(n:18): o.T.

B₂(n:10): IgG i.p.

C₂(n:13): IgG i.v.

Abb.20 : Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei den Überlebenden und gestorbenen Ratten unter Therapie mit dem 7S-Ig(42°/Ammonsulfat) (oben) sowie dem 7S-Ig (S-Sulfonierung) (unten).

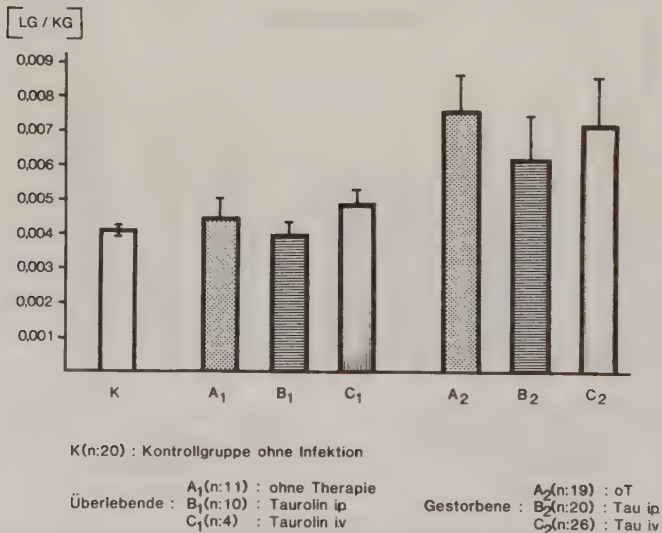
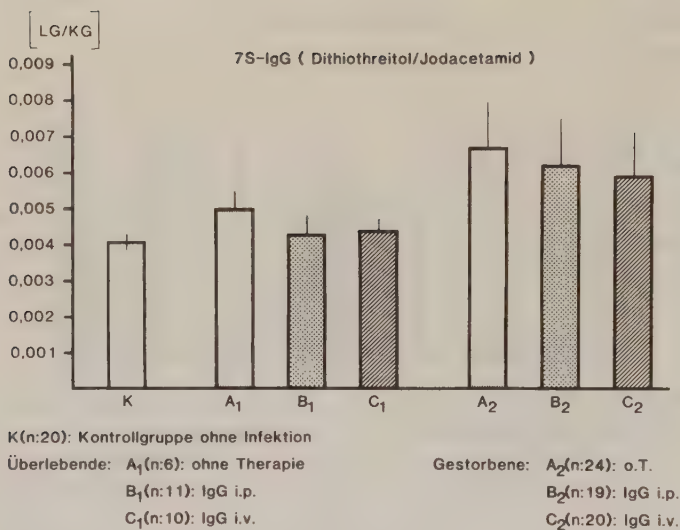
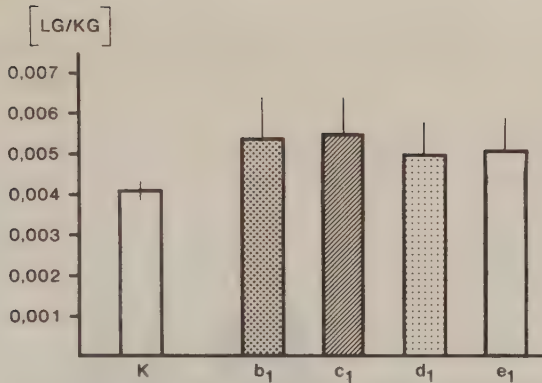
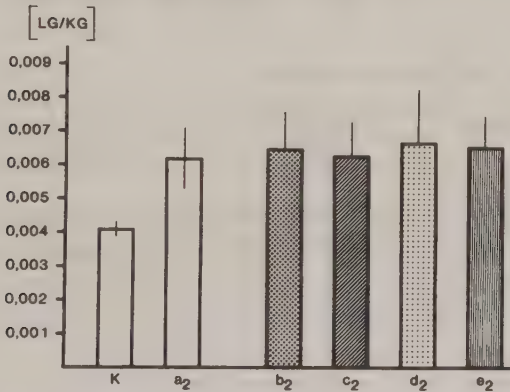


Abb. 21 : Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei den überlebenden und gestorbenen Ratten unter Therapie mit dem 7S-Ig(Dithiothreitol/Jodacetamid) (oben) sowie Taurolin (unten).



K(n:20): Kontrollgruppe ohne Infektion

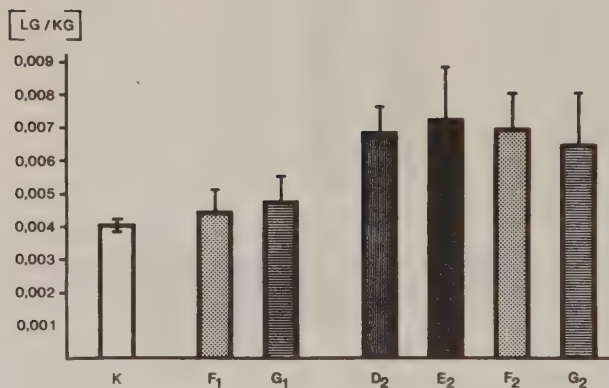
Überlebende: b₁(n:15): Gentamycin (G.) + Piperacillin (P.)
 c₁(n:17): G. + P. + 7S-IgG (42°/Ammonsulfat)
 d₁(n:14): G. + P. + Plasmingespaltenes IgG
 e₁(n:14): G. + P. + Pepsingespaltenes IgG



K(n:20): Kontrollgruppe ohne Infektion

Gestorbene: a₂(n:30): ohne Therapie
 b₂(n:15): Gentamycin (G.) + Piperacillin (P.)
 c₂(n:13): G. + P. + 7S-IgG (42°/Ammonsulfat)
 d₂(n:16): G. + P. + Plasmingespaltenes IgG
 e₂(n:16): G. + P. + Pepsingespaltenes IgG

Abb.22 : Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei den überlebenden (oben) und gestorbenen (unten) Ratten unter Therapie mit drei verschiedenen Immunglobulin-Präparaten + Antibiotika.



K(n:20) : Kontrollgruppe ohne Infektion

Überlebende : F₁(n:15) : Gentamycin iv. +
Piperacillin iv.
G₁(n:14) : Taurolin iv. +
Gentamycin iv. +
Piperacillin iv

Gestorbene : D₂(n:12) : ohne Therapie
E₂(n:12) : Taurolin iv
F₂(n:15) : G iv + P iv
G₂(n:16) : Tau iv. + G iv + P iv

Abb.23 : Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei den überlebenden und gestorbenen Ratten unter Therapie mit Taurolin + Antibiotika.

5. Messungen der Ratten-IgG-Spiegel, Human-IgG-Spiegel und Serum-Elektrophoresen.

a) Zur Frage, ob der Ratten-IgG-Spiegel bei die Peritonitis überlebenden Tieren fünf Tage nach Infizierung der Tiere abgesunken ist :

Es wurde vorab untersucht, inwieweit sich quantitativ die Ratten- und Human-IgG-Spiegel sowie die prozentuale Aufteilung der mit der Serum-Elektrophorese bestimmbaren Eiweißfraktionen von Mensch und Ratte unterscheiden (zur Gruppen-Einteilung s. S.26, Ergebnis s. Tab.10 beim Vergleich der Gruppen 0 und 1). Das Gesamteiweiß wurde nicht bestimmt. Es zeigte sich, daß die verwendeten Ratten nur einen etwa halb so großen IgG-Blutspiegel im Vergleich zu Menschen hatten, was sich auch an den Elektrophoresen beim Vergleich der gamma-Fraktionen, die zum allergrößten Teil aus IgG bestehen, darstellen läßt (Tab.10). Das Albumin stellt bei den Ratten serumelektrophoretisch eine deutlich niedrigere Fraktion als bei den Menschen, während es sich bei der $\alpha_{(1+2)}$ -Fraktion umgekehrt verhält. Vergleicht man die Ratten-Elektrophorese der Abb.25 mit der Human-Elektrophorese der Abb.24, so fällt der deutlich höhere Gipfel der α_1 -Fraktion bei der Ratte auf.

Es zeigte sich, daß fünf Tage nach Infizierung der Tiere der Ratten-IgG-Spiegel von 588 ± 111 mg/dl (bei der gesunden Kontrollgruppe 1) auf 448 ± 50 mg/dl (Gruppe 2) bzw. 453 ± 35 mg/dl (Gruppe 5) oder 76% bzw. 77% des Ausgangswerts signifikant ($\alpha = 0,05$) abgesunken war. Beim ersten Blick auf Tab.10 erscheint es unerklärlich, daß die Ratten der Gruppen 2 und 5, die keine humanen Immunglobulin-Präparate erhielten, einen lasernephelometrisch nachweisbaren Human-IgG-Spiegel von 225 ± 8 mg/dl (Gruppe 2) bzw. 230 ± 6 mg/dl (Gruppe 5) aufwiesen. Dies wird jedoch verständlich, wenn man berücksichtigt, daß es zwischen Ratten-IgG und Human-IgG strukturelle Verwandtschaften gibt, die man vor allem in der IgG1-Fraktion vermutet, und daß zur lasernephelometrischen Bestimmung von Ratten-IgG und Human-IgG Kaninchen-Antikörper gegen Ratten-IgG und Human-IgG verwendet wurden. Wenn somit zur Human-IgG-Spiegel-Bestimmung Kaninchen-Antikörper gegen humanes

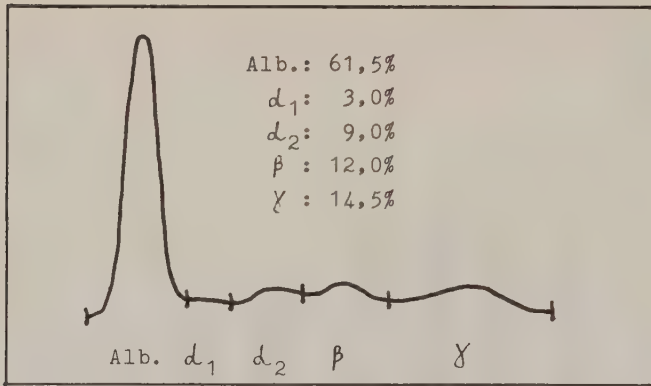


Abb.24 : Elektrophorese eines gesunden Menschen.

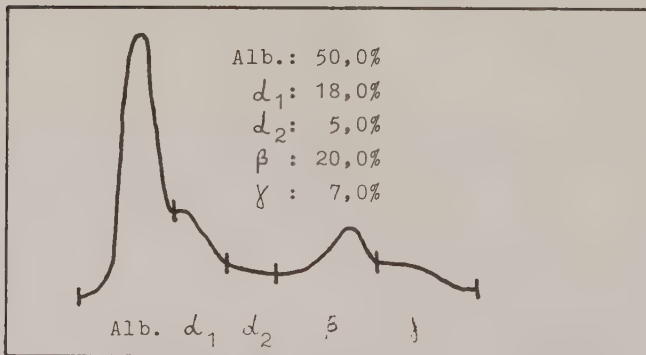


Abb.25 : Elektrophorese einer gesunden Ratte.

IgG verwendet wurden, dann wurde aufgrund einer Kreuzreaktion immer eine bestimmte Fraktion Ratten-IgG mitbestimmt. Wurde zur Ratten-IgG-Spiegel-Bestimmung Kaninchen-Antikörper gegen Ratten-IgG verwendet, dann wurde auch eine kleine Fraktion Human-IgG (wenn vorhanden!) mitbestimmt.

Betrachtet man die Elektrophoresen der Gruppen 2 und 5, so fällt bei den infizierten Tieren der Albumin-Abfall sowie der Anstieg der α_{1+2} -Fraktion gegenüber gesunden Tieren der Gruppe 1 auf (Tab.10). Da das Gesamteiweiß nicht ermittelt wurde, kann über den absoluten Abfall des Serumeiweißes nichts gesagt werden.

b) Zur Frage, ob gesunde und infizierte Ratten nach fünftägiger intraperitonealer Gabe von humanen Immunglobulin-Präparaten einen genauso hohen Human-IgG-Spiegel wie nach intravenöser Gabe besitzen :

Beim Vergleich von Gruppe 8 (gesunde Tiere, die fünf Tage lang intravenös ein 7S-Ig-Präparat erhielten) mit Gruppe 9 (gesunde Tiere, die fünf Tage lang intraperitoneal das gleiche 7S-Ig-Präparat erhielten) zeigt sich im Hinblick auf Human-IgG-Spiegel und Serum-Elektrophoresen (Tab.10), daß die Resorption über das Peritoneum nach i.p. Gabe vollständig erfolgt sein muß, da die Werte der Gruppen 8 und 9 fast identisch sind. Der hohe Ratten-IgG-Spiegel von Gruppe 8 (931 ± 36 mg/dl) im Vergleich zu Gruppe 1 (gesunde Tiere ohne Behandlung, die einen durchschnittlichen Ratten-IgG-Spiegel von 588 ± 111 mg/dl aufwiesen) läßt sich abermals durch die lasernephelometrische Bestimmung mit Hilfe von Kaninchen-Antikörper gegen Ratten-Antikörper erklären, bei der aufgrund struktureller Verwandtschaften von Ratten- und Human-IgG die Kaninchen-Antikörper auch gegen einen bestimmten Teil humaner Antikörper gerichtet waren.

Will man infizierte Tiere, die intraperitoneal mit humanem 7S-Ig behandelt wurden (Gruppe 3) mit infizierten Tieren, die intravenös mit humanem 7S-Ig behandelt wurden (Gruppe 4) vergleichen, so läßt sich über einen möglichen Unterschied der Human-IgG-Spiegel nichts sagen, da bei Gruppe 4 der humane IgG-Spiegel

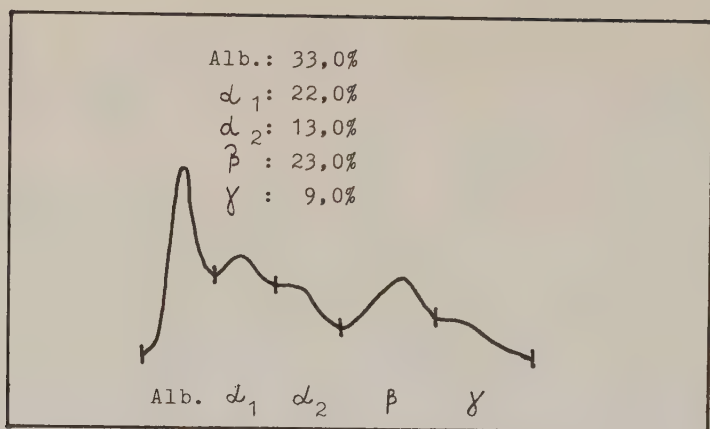


Abb.26 : Elektrophorese einer infizierten Ratte ohne Therapie nach fünf Tagen.

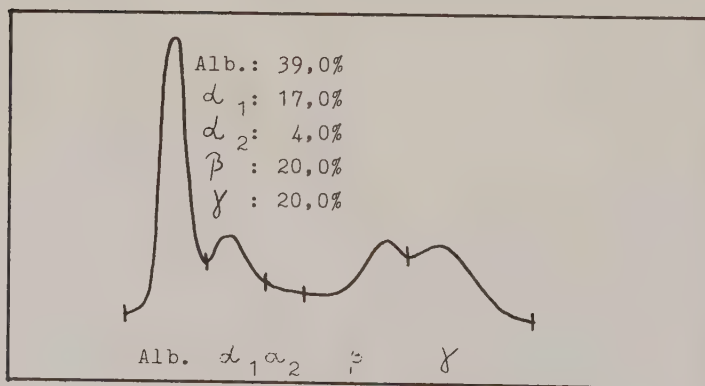


Abb.27 : Elektrophorese einer nicht infizierten Ratte nach fünftägiger i.v. Gabe eines humanen 7S-IgG-Präparats.

nicht bestimmt wurde. Wirft man jedoch einen Blick auf die Elektrophoresen der beiden Gruppen, erhält man zumindest den indirekten Hinweis, daß auch bei infizierten Tieren eine vollständige Resorption über das Peritoneum nach intraperitonealer Gabe erfolgt, da die prozentuale Aufteilung der Serum-Fraktionen bei beiden Gruppen praktisch gleich ist, und sich ein möglicher deutlicher Unterschied der Human-IgG-Spiegel zwischen beiden unterschiedlichen Therapie-Gruppen auch prozentual in der Gamma-globulin-Fraktion niederschlagen müßte. Diese Fraktionen sind aber mit durchschnittlich 16% (bei Gruppe 3) und 16,6% (bei Gruppe 4) nahezu identisch. Gleiches gilt auch für die Gruppen 6 und 7, die i.p. bzw. i.v. mit einem humanen 5S-Ig-Präparat behandelt wurden, und bei denen sich nur ein kleiner, nicht signifikanter Unterschied der Gammaglobulin-Fraktionen ergab ($11 \pm 1,4\%$ bei Gruppe 6, $13 \pm 3,2\%$ bei Gruppe 7).

c) Zur Frage, inwieweit dem infizierten Ratten-Organismus angebotene humane Immunglobulin-Präparate "verbraucht" wurden : Zur Klärung dieser Frage ist es sinnvoll, zunächst einmal zu ermitteln, welchen laser nephelometrisch nachweisbaren Human-IgG-Spiegel eine Gruppe von nicht infizierten Ratten aufweist, die nicht mit humanen Immunglobulin-Präparaten therapiert wurde. Da bei Gruppe 1 (gesunde Tiere ohne Behandlung) nur der Ratten-IgG-Spiegel bestimmt wurde, der bei 588 ± 111 mg/dl lag, muß man den laser nephelometrisch nachweisbaren "Human-IgG-Spiegel" unter Berücksichtigung der "Human-IgG-Spiegel" der Gruppen 2 und 5, die infiziert waren und ebenfalls kein humanes Ig erhielten, abschätzen (Tab.10) : Er liegt etwa bei 300mg/dl "Human-IgG" bei 588 ± 111 mg/dl Ratten-IgG.

Die Gruppe 9, die aus gesunden, nicht infizierten Tieren bestand und fünf Tage lang intraperitoneal ein 7S-Ig-Präparat erhielt, hatte einen gemessenen Human-IgG-Spiegel von 1352 ± 96 mg/dl, der tatsächlich um den geschätzten Wert von 300mg/dl niedriger liegen dürfte, - also bei etwa 1050mg/dl. Bei Gruppe 3, die aus infizierten Tieren bestand, die fünf Tage lang intraperitoneal das gleiche Immunglobulin-Präparat erhielten, war ein Human-IgG-Spiegel von 710 ± 160 mg/dl gemessen worden. Zieht man hier 225mg/dl

bzw. 230mg/dl (Kontrollwerte der Gruppen 2 und 5) von 710mg/dl ab, liegt der tatsächliche Wert bei etwa 480mg/dl Human-IgG. Somit ergibt sich ein Absinken des Human-IgG-Spiegels von ca. 1050mg/dl bei einer Gruppe ohne Infektion auf ca. 480mg/dl bei einer infizierten Gruppe. Dies ist ein deutlicher Hinweis, daß angebotenes humanes Immunglobulin tatsächlich verbraucht wurde, wobei aber mit den durchgeführten Bestimmungen allein nicht zu klären ist, inwieweit dieser Verbrauch auf eine antibakterielle Aktivität oder auf einen erhöhten Eiweißkatabolismus zurückzuführen ist.

Wirft man abschließend einen Blick auf die Werte der Gruppe 6 (infizierte Ratten nach intraperitonealer Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Immunglobulin-Präparat, das nur ca. 5-15% intakte 7S-IgG-Moleküle besitzt, - und nur an diese bindet der zur lasernephelometrischen Bestimmung benützte Kaninchen-Antikörper), erkennt man, daß bei einem gemessenen Human-IgG-Spiegel von 277 ± 37 mg/dl nicht ganz alle humanen IgG-Moleküle verbraucht wurden (ca. 230mg/dl abzuziehen!). Dies läßt den Schluß zu, daß zur alleinigen Substitution bei Berücksichtigung der Halbwertszeit der 7S-IgG-Moleküle von ca. 18-23 Tagen nicht fünf Tage lang ein 7S-Immunglobulin-Präparat, sondern 25-75% (5 mal 5-15%) der verwendeten Tagesdosis eines 7S-Immunglobulin-Präparats nur einmal hätte verabreicht werden müssen.

	Ratten-IgG(mg/dl)	Menschen-IgG(mg/dl)	Elektrophorese (Fraktionen in %)			
			Albumin	alpha ₍₁₊₂₎	beta	gamma
Gruppe 0:		1089 aus (143)	59,5	13,1	12,0	15,5
Gruppe 1:	588 ± 111		47,6 ± 2,1	26,6 ± 1,3	19,6 ± 0,5	8,2 ± 1,1
Gruppe 2:	448 ± 50	225 ± 8	29,0 ± 8,2	36,8 ± 7,4	23,6 ± 1,1	10,6 ± 2,1
Gruppe 3:		710 ± 160	30,8 ± 1,9	30,6 ± 3,8	22,6 ± 0,5	16,0 ± 2,9
Gruppe 4:	722 ± 58		26,8 ± 4,4	33,0 ± 2,9	23,6 ± 1,1	16,6 ± 2,8
Gruppe 5:	453 ± 35	230 ± 6	29,4 ± 4,0	37,0 ± 3,7	24,6 ± 3,8	9,0 ± 1,4
Gruppe 6:		277 ± 37	35,2 ± 4,8	30,0 ± 2,2	23,8 ± 2,0	11,0 ± 1,4
Gruppe 7:	585 ± 61		27,0 ± 7,8	34,6 ± 4,2	25,4 ± 2,2	13,0 ± 3,2
Gruppe 8:	931 ± 36	1421 ± 83	38,8 ± 1,8	21,0 ± 1,2	20,0 ± 0,7	20,2 ± 1,3
Gruppe 9:		1352 ± 96	38,1 ± 1,9	21,5 ± 1,0	20,6 ± 1,5	20,6 ± 1,5

Tab. 10 : Ratten-IgG-Spiegel, Menschen-IgG-Spiegel und Serum-Elektrophoresen von insgesamt 45 Ratten, die in neun Gruppen eingeteilt waren (Zur Gruppen-Einteilung s. S.26).

IV DISKUSSION UND INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

1. Das Peritonitis-Modell.

1.1. Zur Wahl des verwendeten Peritonitis-Modells.

Die bakterielle Peritonitis ist für den Chirurgen und den Intensivmediziner auch heute noch ein ungelöstes Problem. Trotz des wachsenden Verständnisses der pathophysiologischen Zusammenhänge ist ein entscheidender Durchbruch bei der Behandlung dieser Erkrankung noch nicht gelungen. Vielmehr kommt man bei der Suche nach verbesserten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten immer wieder zu der Erkenntnis, daß kontrollierte klinische Studien sehr schwierig, ja fast unmöglich durchzuführen sind, da die Krankheitsverläufe der Patienten oft sehr verschieden sind. Dazu können unterschiedliche vorbestehende Erkrankungen sowie notwendig werdende, unterschiedliche medikamentöse Therapie die Prognose entscheidend beeinflussen und einen Vergleich der Patienten hinsichtlich der Erfolge bzw. Mißerfolge von Zusatz-Therapien von vorneherein ausschließen. Aufgrund dieser Schwierigkeit versucht man seit Jahrzehnten, tierexperimentelle Modelle zu entwickeln, die der klinischen Situation so nah wie möglich kommen sowie standardisierbar und reproduzierbar sind. Dabei kann keines der bisher entwickelten Modelle den Anspruch auf Alleingültigkeit erheben, da alle Vor- und Nachteile haben, und man bei der Wahl des Modells die Zielsetzung der beabsichtigten Untersuchungen nicht außer acht lassen darf.

1.1.1. Die bisher verwendeten Modelle.

Es soll an dieser Stelle versucht werden, einen Überblick über die bisher entwickelten Modelle zu geben, den Ablauf der Peritonitis bei der Ratte zu schildern, das verwendete eigene Modell vorzustellen sowie Vor- und Nachteile der verschiedenen Modelle anzusprechen.

Nach Dunn und Simmons (46) können anhand der unterschiedlichen Zielsetzung durchgeführter tierexperimenteller Peritonitis-Studien sinngemäß drei Modell-Hauptgruppen unterschieden werden :

- Sorgfältig geplante, "artifizielle" Modelle zum Studium der Interaktionen zwischen den verschiedenen Keimen und dem infi-

zierten Organismus (z.B. Studium der Makrophagentätigkeit im Peritonealbereich nach Infizierung der Bauchhöhle mit nur einem Keim).

- Modelle, von denen man sich neue Einblicke in die bei einer schweren Infektion erheblichen physiologischen Reaktionen des Organismus erwartet (z.B. Colonperforation beim Schwein zum Studium des hyperdynamischen und hypodynamischen Stadiums beim septischen Schock).
- Modelle, die das Ziel haben, die klinische Situation so genau wie möglich zu imitieren und den Wert unterschiedlicher therapeutischer Versuche zu ermitteln (z.B. das für die eigenen Untersuchungen verwendete Modell).

Diesen drei Modell-Hauptgruppen stehen drei Gruppen gegenüber, die eine Lösung bei der Wahl des geeigneten Peritonitis-Modells von der experimentellen bzw. chirurgisch-technischen Seite anstreben :

- a) Chirurgische Vorgehensweisen wie z.B. Appendix- oder Colon-incisionen, Ligaturen oder Devaskularisationen verschiedener Darmabschnitte, Simulation von Rektum-Rupturen durch eingeführte Ballons u.s.w. (51, 270).
- b) Intraperitoneale Injektion von genau definierten, reinen Bakterien-Kulturen, wobei meistens eine, manchmal auch zwei oder drei verwendet werden (29, 82, 83, 213).
- c) Verabreichung von frischer Faeces in die Bauchhöhle in Form von gewogener Faeces, einer mit Faeces gefüllten Gelatine-Kapsel (17, 264) oder einer Aufschwemmung mit 0,9%igem NaCl.

Bei der Wahl der eigenen Vorgehensweise mußte zum einen die Zielsetzung der beabsichtigten Untersuchungen, die darin bestand, den Wert verschiedener Zusatztherapien bei intraabdomineller Sepsis abzuschätzen, berücksichtigt werden; zum anderen galt es, alle Vor- und Nachteile der bisher entwickelten Modelle für eine möglichst optimale Versuchsplanung sorgfältig abzuwägen. Dazu werden die oben erwähnten, unterschiedlichen technisch-experimentellen Ansätze kurz diskutiert :

zu a) : Der einzige Vorteil der chirurgischen Vorgehensweisen besteht in der Simulation klinischer Situationen wie z.B. post-

operative Nekrosen, Rupturen der Darmwand, Nahtinsuffizienzen oder transmurale Infektionen, die alle zu einer diffusen Peritonitis mit polybakterieller Sepsis führen - oder genauer gesagt : führen können. Dem stehen entscheidende Nachteile gegenüber : Nicht alle Tiere entwickeln eine diffuse Peritonitis, da die Bauchhöhle über wirkungsvolle "Abwehrmechanismen", zu denen z.B. die Adhäsionstendenz des Peritoneums sowie Peristaltik und Flexibilität der Darmschlingen gerechnet werden können, verfügt und diese bei Infektion dafür einsetzt, einen Defekt abzudecken bzw. von der Umgebung zu isolieren. Deshalb verwundert die in der Literatur (29, 270) festgehaltene Beobachtung nicht, daß nach intraperitonealer Faeces-Implantation sich nicht eine diffuse Peritonitis, sondern nur ein gut tolerierter Abszeß bildete, der zu keiner ernsthaften Beeinträchtigung der Gesundheit der Versuchstiere führte. Eigene anfängliche Versuche, eine bakterielle diffuse Peritonitis mittels einer Caecum-Incision zu erzeugen, gelangen nur bei wenigen Ratten. Auch bei dieser Methode war oft nur ein großer Abszeß zu beobachten, während die übrige Bauchhöhle praktisch frei von Entzündungszeichen war, so daß man nur von einer lokal begrenzten Peritonitis sprechen konnte. Dadurch ist keine Gewähr gegeben, bei wirklich allen verwendeten Versuchstieren eine vergleichbare systemische Wirkung in vergleichbarem zeitlichem Ablauf bis zum septischen Schock zu erhalten. Dies allein ist Grund genug, Modelle, denen chirurgische Manipulationen zu Grunde liegen, abzulehnen. Ein weiterer Nachteil besteht darin, keine Kenntnis darüber zu haben, wieviel und welches Keimmaterial bei jedem einzelnen Versuchstier in die Bauchhöhle gelangt, da dies von Faktoren wie Füllungszustand des Darms und Ernährungszustand des Versuchstiers zum Zeitpunkt der Manipulation abhängt. Die qualitative und quantitative Keim-Zusammensetzung spielt aber bei der Wahl der Dosierung von Therapeutika und bei der Beurteilung ihres Wertes eine große Rolle. Ferner sind gut standardisierte und reproduzierbare Operationsbedingungen nur bei großen Versuchstieren gegeben. Wegen der Aussagekräftigkeit muß aber eine große Anzahl von Versuchen durchgeführt werden. Beide Bedingungen zu erfüllen hätte - abgesehen von den Kosten der Versuchstierbeschaffung und -haltung - auch ethische Bedenken zur Folge.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Modelle mit chirurgischen Manipulationen an Darmabschnitten wegen der Unkontrollierbarkeit der Versuchs-Situation für die Zielsetzung der eigenen Untersuchungen als untauglich abzulehnen waren.

zu b) : Der größte Vorteil von Modellen, die mit intraperitonealer Injektion von qualitativ und quantitativ genau definierten, reinen Bakterienkulturen arbeiten, ist die gute Standardisierbarkeit. So können von verschiedenen Autoren durchgeführte Untersuchungen über gleichartige Fragestellungen leichter vergleichbar und auf Reproduzierbarkeit der Ergebnisse geprüft werden. Ein großer Nachteil besteht jedoch darin, daß die Vorstellung von der Nachahmung der klinischen Situation weitgehend verlassen ist, da nach neueren, an Ratten durchgeführten Untersuchungen (264, 265), die durch klinische Beobachtungen (65, 275) ihre Bestätigung fanden, das Krankheitsgeschehen der Peritonitis durch überaus komplexe, ineinandergreifende Interaktionen von verschiedenen Keimarten in Gang gebracht bzw. gehalten und forciert wird. Ein Modell, das mit nur 1-2 Keimarten arbeitet, scheint aber eine Übertragbarkeit auf die klinische Situation, die für die Zielsetzung der eigenen Untersuchungen gefordert werden muß, von vorneherein auszuschließen. Dennoch ist es durchaus denkbar, mit mindestens vier qualitativ und quantitativ genau definierten Keimarten (zwei Aerobier plus zwei Anaerobier) zu arbeiten, was der, unserer Fragestellung inhärenten, Forderung nach einer klinischen Situation weitgehend entspräche; dies stößt aber auf große methodische Probleme, da eine Keimcharge über einen längeren Versuchszeitraum sogar bei Aufbewahrung unter -70°C . quantitativ nicht gleich bleibt und deshalb die Letalitätsraten zu sehr schwanken würden.

Aufgrund der geschilderten methodischen Probleme fiel die eigene Wahl auf die Modellgruppe unter c), die mit der Verabreichung von frischer Faeces in die Bauchhöhle arbeitet, aber nur bei geeigneter Versuchsplanung einen guten Kompromiß zwischen den beiden oben skizzierten Modellgruppen darstellt.

Im folgenden werden der Ablauf der Peritonitis bei der Ratte, die eigene Versuchsplanung sowie Vor- und Nachteile des verwendeten Modells erläutert :

1.1.2. Ablauf der Peritonitis bei der Ratte - dargestellt am Modell von Weinstein, Onderdonk, Bartlett et al. (17, 158-160, 264, 265).

Die genannten Autoren entwickelten ein kliniknahes Peritonitis-Modell und leisteten mit einer Reihe von Untersuchungen einen überaus wichtigen Beitrag zum Verständnis der mikrobiologischen Zusammenhänge. Deshalb ist es bedeutsam, an dieser Stelle ihr Modell und ihre Erkenntnisse etwas eingehender darzustellen :

Sie füllten gepoolten Caecum-Inhalt von fleischfressenden Ratten mit einem Gemisch aus einer Pepton-Hefe-Traubenzucker-Nährlösung und virulenzsteigerndem Barium-Sulfat in Gelatine-Kapseln und verabreichten diese Kapseln gesunden Ratten intraperitoneal. Nach Auflösung der Gelatine-Kapseln entwickelten alle Ratten eine Peritonitis, bei der man zwei Stadien unterscheiden konnte : Das 1.Stadium dauerte fünf Tage und war durch eine diffuse Peritonitis mit einer Letalität von 43% gekennzeichnet. Im Peritonealexsudat waren folgende Keime vorherrschend :

E.coli ($10^{6,2}/\text{ml}$), Enterococcus ($10^5/\text{ml}$), Bacteroides fragilis ($10^6/\text{ml}$). Die Blutkulturen waren in dieser Phase alle positiv, wobei allerdings nur E.coli regelmäßig nachgewiesen werden konnte. Tiere, die das 1.Stadium überlebten, wiesen am 7.postoperativen Tag ausnahmslos kleine, intraabdominelle Abszesse auf, die das 2.Stadium kennzeichneten. In diesen Abszessen waren folgende Keime in größerer Anzahl vertreten :

E.coli ($10^{7,7}/\text{ml}$), Enterococcus ($10^{5,7}/\text{ml}$), Bacteroides fragilis ($10^{8,8}/\text{ml}$), Fusobacterium ($10^{8,6}/\text{ml}$).

Es zeigte sich, daß während des 1.Stadiums im Peritonealexsudat die beiden Aerobier (E.coli und Enterococcus) die beiden Anaerobier (Bacteroides und Fusobacterium) zahlenmäßig übertrafen, wohingegen während des 2.Stadiums in den Abszessen das Umgekehrte der Fall war. Die Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe dokumentierten, daß trotz der Vielfalt und Vielzahl der Keimarten im Darm (mehrere hundert!) für den Ablauf der Infektion nur wenige Arten verantwortlich sind. Sie zeigten ferner, daß die Aerobier eine wichtige Rolle bei der Ausbildung der akuten diffusen Peritonitis verbunden mit Sepsis und hoher Letalität spielen, während die Anaerobier eine dominierende Rolle bei der Ausbildung von Abszessen innehaben (158). In diesem Zusammenhang sei in Er-

innerung gerufen, daß schon Altemeier (6) und etwas später Hite et al. (100) in ihren Studien darauf hinwiesen, daß die Peritonitis-Keime in einer Art Symbiose existieren, und daß synergistische Mechanismen für ihre Virulenz-Steigerung von Bedeutung sind.

Weitere Untersuchungen von Onderdonk et al. (159) führten zu der Schlußfolgerung, daß zur Ausbildung von Abszessen auch den Aerobiern im Sinne einer synergistischen Wirkung Bedeutung zukommt. Während also normalerweise Anaerobier zur Abszeßbildung die Anwesenheit von Aerobiern benötigen, sind die ebenfalls anaeroben bekapselten *Bacteroides-fragilis*-Arten in der Lage, ohne "Hilfe" der Aerobier Abszesse zu bilden (160). Wichtig scheint hierbei zu sein, daß diese Keime aerotolerant sind und 72 Stunden in sauerstoffreichem Gewebe überleben können, wobei ihre Sauerstoff-Toleranz von der Konzentration ihres Enzyms Superoxyddismutase abhängt (239-241).

Weinstein et al. (265) demonstrierten die Rolle der Anaerobier und Aerobier beim Ablauf der Peritonitis auf eindrucksvolle Weise : Bei ihren Untersuchungen lag die Letalität der unbehandelten Kontrolltiere bei 37%. Wurden nun Ratten mit Gentamycin behandelt (um die Aerobier bzw. fakultativ anaeroben Keime, im besonderen *E.coli* zu unterdrücken), lag die Letalität nur noch bei 4%, während nahezu alle Ratten die erwähnten Abszeßbildungen aufwiesen. Wurden die Ratten aber mit Clindamycin (Wirkung gegen Anaerobier) behandelt, war die Letalität mit 35% genauso hoch, jedoch entwickelten nur 5% der Ratten Abszesse. Eine Kombination beider Antibiotika zeigte die erwartete synergistische Wirkung mit nur 7% Letalität und 6% Abszeßbildung. Weinstein et al. (264) stellten weiter fest, daß die anfänglich sehr kleinen Abszesse bei überlebenden Ratten binnen weniger Wochen zu einer beträchtlichen Größe mit bis zu einem Milliliter Inhalt "wuchsen" und spontan perforierten, was abermals eine akute diffuse Peritonitis zur Folge hatte. Hier wird deutlich, wie existentiell eine systemische, alle Keime umfassende, synergistische Antibiotika-Therapie ist, um einerseits eine akute Peritonitis zu beherrschen und andererseits die Abszeßbildung zu verhindern - abgesehen von einer adäquaten chirurgischen Therapie.

1.1.3. Das eigene Modell.

Um die bisher dargestellten Erkenntnisse nicht unberücksichtigt zu lassen, fiel die Wahl auf ein Modell, das einen ähnlichen Peritonitis-Ablauf wie das von Weinstein et al. entwickelte Modell gewährleistet. Da es wegen der großen Anzahl verschiedener Versuchsreihen nicht möglich war, für alle Ratten nur eine einzige Charge gepoolter Faeces zu verwenden, wurde eine modifizierte Vorgehensweise erarbeitet, die beliebig oft wiederholt werden konnte :

Frische Faeces einer Ratte wurde gewogen und je nach gewünschter Infektionsstärke mit einer bestimmten Menge phosphatgepufferter 0,9%iger NaCl-Lösung versetzt. Auf diese Weise war sichergestellt, daß zum einen die intraperitoneal verabreichte Faeces sich nicht nur zu einem großen Abszeß formierte, - was zum Fehlschluß führte (29, 270), daß Ratten oft gegen ihre Darmkeime resistent seien - , und zum anderen ein genügend großes Volumen des Keimmaterials für eine gleichmäßige intraperitoneale Verteilung sorgte. Die Mischung wurde dann in ein steriles Reagenzglas mittels zwei auseinandergefalteten sterilen Kompressen filtriert, um sie von unverdauten Nahrungsbestandteilen wie z.B. Zellulose zu trennen. Alle Tiere einer Versuchsreihe erhielten eine Menge von 0,1ml/10g Körpergewicht intraperitoneal verabreicht. Um Fehlinjektionen z.B. in den Darm zu vermeiden, wurden sie unter Chloralhydrat-Narkose durch eine 5mm lange Incision laparotomiert, und das Infektionsmaterial unter Sichtkontrolle in die Bauchhöhle instilliert. Eine Aufschwemmung mußte je nach Einzelversuchsreihe für 15-25 Tiere reichen, wobei alle Gruppen einer jeden Versuchsreihe durch die Infizierung einer identischen Anzahl von Ratten berücksichtigt wurden. So war sichergestellt, daß die verschiedenen Gruppen einer Einzelversuchsreihe annähernd die gleiche Gesamtkeimzahl intraperitoneal verabreicht bekamen (s. auch S.22 und 26: Schilderung der Reihenfolge der Infizierung). Wenn Faeces-Aufschwemmungen verwendet wurden, die mit 8 Gew.-% Faeces hergestellt waren, lag die Letalität der unbehandelten Kontrollgruppen bei den verschiedenen Versuchsreihen zwischen 60% und 80%. Dagegen wurde eine 100%ige Letalität innerhalb von sechzehn Stunden beobachtet, wenn eine Aufschwemmung verwendet wurde, die aus 16 Gew.-% Faeces

hergestellt war. Die Beobachtungen von Weinstein et al.(264) im Hinblick auf den Verlauf der Peritonitis konnten an diesem Modell bestätigt werden. Auch hier waren zwei Stadien erkennbar, die jedoch schneller abliefen : Das durch hohe Letalität gekennzeichnete 1.Stadium dauerte zwei bis drei Tage, während einige, allerdings sehr kleine Abszesse, die das 2.Stadium kennzeichnen, schon bei Kontrolltieren erkennbar waren, die im Verlauf des dritten Tages starben. Abb.28 zeigt ein Kontrolltier, das im akuten Stadium der Peritonitis verstorben war. Kennzeichnend für dieses Stadium ist die immense Blähung des Magens und der Darmschlingen, in die eine große Menge Flüssigkeit sequestriert ist. Zum Vergleich zeigt Abb.29 den Bauchsitus einer gesunden Ratte. Auf Abb.30 erkennt man an einer proximalen Jejunum-Schlinge sowie am Rand des linken Leberlappens die frühzeitige Abszeßbildung bei einer anderen Ratte. Um sicherzustellen, daß alle Tiere tatsächlich das akute Stadium der diffusen Peritonitis erreichten, wurden sie in Abständen von 2-3 Stunden beobachtet. Dabei konnte folgendes festgestellt werden : Das Narkose-Stadium dauerte etwa 1-2 Stunden. Nachdem sie

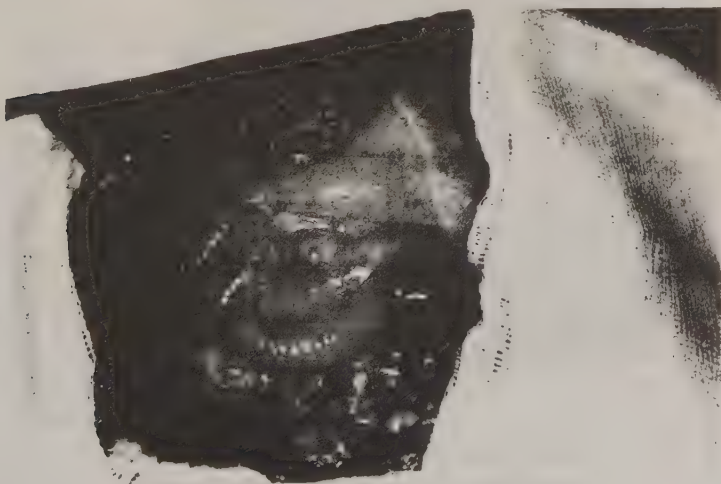


Abb.28 : Bauchsitus einer im akuten Stadium der Peritonitis verstorbenen Ratte mit dilatierten und flüssigkeitsgefüllten Darmschlingen.

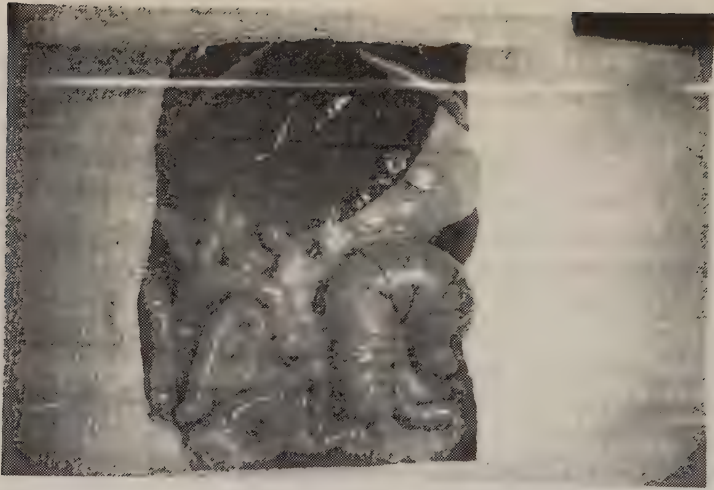


Abb.29 : Bauchsitus einer gesunden, nicht infizierten Ratte.

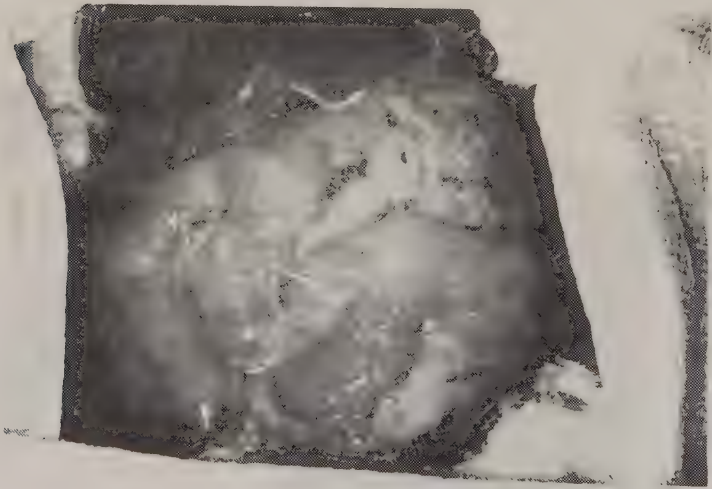


Abb.30 : Abszeßbildung am Leberrand sowie an einer proximalen Jejunum-Schlinge einer am 3.postoperativen Tag verstorbenen Ratte.

aufgewacht waren, erschienen die Tiere für weitere 1-2 Stunden gesund und unauffällig. Dann wurden sie krank und zeigten dabei eine Reihe typischer Krankheitsmerkmale :

Sie bewegten sich kaum noch von der Stelle, hielten sich nicht mehr sauber und nahmen von den Vorgängen in ihrer Umgebung keine Notiz mehr. Ihr Fell wurde struppig und grau, und sie atmeten allmählich schneller und tiefer. Ihre Augen wurden glasig und trübe, an den Augenrändern bildete sich eine Kruste eingetrockneten Exsudats. Der Urin erschien trüb-eitrig, und fast alle Ratten litten nach einigen Stunden an Durchfall. Bei nahezu allen Tieren, die das erste Stadium nicht überlebten, erfolgte der Tod nach 8-16 Stunden. Bei einigen Tieren wurde er durch wenige Streckkrämpfe der Extremitätenmuskulatur angekündigt. Tiere, die das erste Stadium überlebten, erholten sich innerhalb von zwei Tagen fast vollständig, d.h. ihre Atmung normalisierte sich, der Durchfall verschwand, und der Urin wurde wieder klar. Einige nahmen wieder an Gewicht zu.

Alle gestorbenen und überlebenden Ratten wurden seziert und makroskopisch untersucht, um weitere Hinweise auf eine tatsächlich durchgemachte, akute und diffuse, bakterielle Peritonitis zu erhalten. Dabei zeigten alle gestorbenen Tiere der verschiedenen Versuchsreihen vergrößerte, schwere und dunkelrote Lungen. Von der Schnittfläche ließ sich eine schaumige Flüssigkeit abstreifen, der Blut beigemengt war, - ein Befund, der charakteristisch für das bei bakterieller diffuser Peritonitis mit Sepsis sich entwickelnde, zunächst interstitielle und dann auch intraalveoläre, toxische Lungenödem ist. Die Lungen der überlebenden Ratten waren hellrosa, nur geringfügig vergrößert und wiesen disseminierte, stecknadelkopfgroße Blutungsherde auf. Sie waren wahrscheinlich Rest-Zeichen der infektiös-toxischen Kapillarschäden. Alle gestorbenen Tiere zeigten eine diffuse Peritonitis mit fäkulantem Exsudat und dilatierten Darmschlingen (Abb.28). Bei allen überlebenden Ratten sah man zarte Verklebungen der Darmschlingen, wenig Exsudat und zahlreiche kleine Abszesse. Offensichtlich reichte auch bei den mit Piperacillin therapierten Ratten die antibiotische Therapie nicht aus, um die Abszeßbildung völlig zu unterdrücken. So galt diese bei allen Ratten als Hinweis für

einen erfolgten Eintritt in das 2.Peritonitis-Stadium.

Weil keines der infizierten Tiere von dem skizzierten "klinischen" Erscheinungsbild und den Sektionsbefunden abwich, schien es nicht notwendig, Messungen von Schock-Parametern durchzuführen oder Blutkulturen anzulegen, um den Nachweis für eine tatsächlich eingetretene intraabdominelle Sepsis zu erbringen.

Da es das Ziel der vorliegenden Arbeit war, u.a. den Wert von i.v.-Human-Immunglobulin-Präparaten bei der Verhinderung oder Milderung schädlicher, direkter und indirekter (durch Toxine) Wirkung der eigenen Darmflora auf den Organismus zu ermitteln, war es wichtig, herauszufinden, ob die Dickdarmfloræ von Mensch und Ratte überhaupt gleich oder ähnlich sind. Deshalb wurden sowohl Dickdarminhalt (bei einer Ratte) als auch verwendete Faeces-Aufschwemmungen (von zwei Ratten) auf die wichtigsten Keimarten hin untersucht. Das Ergebnis zeigt Tab.4. Vergleicht man dieses Keimspektrum mit Untersuchungen verschiedener Autoren (45, 99) über die wichtigsten, im menschlichen Dickdarm vorkommenden Keime (Tab.11), stellt man fest, daß die qualitative Zusammensetzung der Ratten-Flora der des Menschen ähnlich ist, wobei die Gesamtkonzentration des Dickdarm-Inhalts an Keimen bei der Ratte etwas niedriger zu sein scheint, und die Rangordnung der Keimarten im Hinblick auf ihre Anzahl etwas unterschiedlich ist. Dabei muß noch berücksichtigt werden, daß der gesamte Ratten-Dickdarm-Inhalt, dessen Abschnitte bezüglich des Wasser- und Keimgehalts starken Schwankungen unterliegen, für die Bestimmung gewonnen wurde. Darüberhinaus läßt eine einzelne Bestimmung keine absolute Aussage über den quantitativen Keimgehalt bei allen Ratten zu, da die Variationsbreite sehr groß ist. Beim Vergleich der beiden Aufschwemmungen zeigt sich jedoch, daß der Keimzahl-Unterschied relativ gering ist. Auch ein möglicherweise größerer Unterschied der Keimzahl verschiedener Aufschwemmungen sollte bei der geschilderten Arbeitsweise die vorliegenden Ergebnisse nicht verfälschen, da pro Aufschwemmung gleich viele Ratten der verschiedenen Gruppen einer Versuchsreihe infiziert wurden, und deshalb alle Gruppen in gleichem Maße von stärkeren oder schwächeren Infektionen betroffen gewesen wären.

Weiter ist festzustellen, daß zur Erzeugung einer schweren intraabdominellen Infektion mit diesem Modell eine Aerobier-Gesamtzahl in der Größenordnung von 10^4 - 10^5 /ml zusammen mit einer Anaerobier-Gesamtzahl in der Größenordnung von 10^7 - 10^8 /ml genügte, während in der Literatur die Keimzahl-Angaben oft höher liegen. Wahrscheinlich ist für die Virulenz der bei dem verwendeten Modell aufgetretenen Peritonitis das günstige Milieu der Aufschwemmung, der ungestörte Synergismus bzw. die qualitative Vollständigkeit der Keime sowie die gute intraperitoneale Verteilung des Keimmaterials verantwortlich.

Das Verhältnis von Aerobiern und Anaerobiern, das bei der menschlichen Dickdarmflora mit 1:30 bis 1:100 angegeben wird, läßt sich auch an der Ratte bei allen drei Bestimmungen erkennen. Der Abfall des Keimgehalts der Aufschwemmungen um den Faktor 10^2 - 10^4 ist durch das grobe Herstellungsverfahren erklärbar.

Autoren: Seeliger und Werner (1962) 11 Personen (Appendix)		Autoren: Gorbach et al. (1967) 3 Personen (Caecum)		Autoren: Hill und Drasar (1975) 2 Personen (Caecum) 100 Personen (Faeces)	
AEROBIER					
<u>Gramnegative, nicht sporenbildende Stäbchen</u> Enterobacteriaceae		7,9 x 10 ⁶ (5,0 x 10 ⁶ – 7,9 x 10 ⁷)	1,6 x 10 ⁶ (4,0 x 10 ⁵ – 2,5 x 10 ⁷)	1,6 x 10 ⁶	2,5 x 10 ⁷
<u>Grampositive Kokken</u> Streptokokken		1,0 x 10 ⁷ (1,0 x 10 ⁵ – 5,0 x 10 ⁹)	4,0 x 10 ² (nicht nachgewiesen – 4,0 x 10 ³)	4,0 x 10 ³	4,0 x 10 ⁵
ANAEROBIER					
<u>Gramnegative, nicht sporenbildende Stäbchen</u> Bacteroidaceae		1,3 x 10 ⁷ (1,0 x 10 ⁴ – 2,0 x 10 ⁹)	7,9 x 10 ⁷ (2,5 x 10 ⁶ – 1,3 x 10 ⁹)	6,3 x 10 ⁷	6,3 x 10 ⁹
<u>Grampositive, nicht sporenbildende Stäbchen</u> Bifidobakterien und Eubakterien		nicht bestimmt (n.b.)	n.b.	2,5 x 10 ⁸	1,0 x 10 ¹⁰
Laktobazillen		2,5 x 10 ⁶ (1,0 x 10 ⁴ – 1,0 x 10 ⁹)	< 10 ² (nicht nachgewiesen – 6,3 x 10 ²)	2,5 x 10 ⁶	3,2 x 10 ⁶
<u>Grampositive, sporenbildende Stäbchen</u> Gesamtkeimzahl:		4,0 x 10 ⁵ (1,0 x 10 ⁴ – 4,0 x 10 ⁸)	1,6 x 10 ⁵ (2,0 x 10 ² – 4,0 x 10 ⁷)	n.b.	n.b.
Clostridien		n.b.	n.b.	1,0 x 10 ³	2,5 x 10 ⁵
Durchschnittliche Keimzahl / g Feuchtgewicht (in Klammern: Gesamtumfang)					

Tab.11 : Keimzahl ausgewählter Bakterienstämme in Dickdarm und Faeces gesunder Menschen (modifiziert nach B.S.Drasar und M.J.Hill 1974 und 1975).

1.2. Zur Problematik des Letalitäts-Parameters.

Seitdem Immunglobulin-Präparate intravenös verabreichbar sind, wird wieder verstärkt versucht, einen eindeutig positiven Nachweis ihrer Wirkung zu erbringen. Jedoch stößt man bei dem Versuch eines Wirksamkeits-Nachweises von antibakteriellen Therapeutika in der Klinik auf große Probleme hinsichtlich einer notwendigen Bildung homogener, vergleichbarer Patienten-Gruppen. Dennoch zogen einige Autoren bei der Beurteilung der Immunglobulin-Therapie Kriterien wie Krankenhaus-Liegezeit (166), putride sakrale Sekretion (166), Pneumonie, Harnwegsinfektionen (166), Venenkatheder-Infektionen (48), Primärheilungsrate, postoperative Fiebertage, Relaparotomien (52) u.s.w. heran, anhand derer sich tatsächlich oftmals ein positiver Wirkungsnachweis erbringen ließ. Nach Gierhake et al.(81) sind solche Parameter jedoch nicht geeignet, da sie oft unterschiedlichen und nicht objektivierbaren Einflüssen bzw. Fehlern wie z.B. Mängel der Krankenhaus-Hygiene oder subjektiven Beurteilungen der Ärzte ausgeliefert sind. Im Tierversuch ist es leichter, homogene Vergleichsgruppen zu bilden und objektive Kriterien wie die Letalität heranzuziehen. Wenn man sich in Erinnerung ruft, daß in der Klinik die Letalität der bakteriellen diffusen Peritonitis mit bis zu 88% (276) angegeben wird, scheint es im Tierversuch sinnvoll, die Letalität als wichtigsten Parameter bei der Beurteilung einer Zusatz-Therapie mit antibakteriellen Stoffen wie Immunglobulinen oder Taurolin anzusehen. Nur eine statistisch signifikante Letalitäts-Verbesserung im Tierversuch läßt die Hoffnung auf eine erfolgreiche Erprobung solcher Zusatz-Therapeutika in der Klinik gerechtfertigt erscheinen. Es darf an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, daß eine über die Substitution hinausgehende, hochdosierte Therapie mit Immunglobulin-Präparaten in der Klinik mit enormen zusätzlichen Kosten verbunden wäre. Gegenwärtig kosten 5g Immunglobuline je nach Hersteller 500-800 DM. Auch aus diesem Grund muß die Forderung eines eindeutigen Wirkungsnachweises wie z.B. der signifikanten Letalitäts-Senkung erhoben werden.

1.3. Zur Aussagekräftigkeit des Parameters "Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht".

Als Folge der diffusen bakteriellen Peritonitis bzw. der intra-abdominellen Sepsis kommt es immer zu einer Schädigung der Lungen. In den letzten Jahren konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen gramnegativen Bakterien bzw. ihren Endotoxinen und der respiratorischen Insuffizienz nachgewiesen werden (10, 25, 40, 41, 109, 148). Dabei sollen die Endotoxine zu einer Permeabilitätsstörung der Lungenkapillaren beitragen, wobei die erhöhte Permeabilität die Durchlässigkeit der Alveolärmembran sowohl für Wasser als auch für Proteine erhöht. Daraufhin nimmt die extravaskuläre Flüssigkeit zu, und es kommt zur Ausbildung eines proteinreichen, zunächst interstitiellen und in der Folge intraalveolären Lungenödems (25). Die Lungen werden durch diesen Vorgang deutlich schwerer, und es läßt sich bei der Sektion eine schaumige Flüssigkeit von der Schnittfläche abstreifen. Dies ließ sich auch bei den vorgestellten experimentellen Untersuchungen beobachten.

Die geschilderten Erkenntnisse gaben dazu Anlaß, die Zunahme des Lungengewichts der Ratten als einen Anhaltspunkt für die Endotoxin-Wirkung zu werten. Dabei war die Überlegung naheliegend, daß unter Einsatz von Therapeutika mit vermuteter endotoxin-neutralisierender Wirkung wie Immunglobuline und Taurolin eine geringere Ausprägung der Lungengewichtszunahme bei den Ratten zu verzeichnen sein müßte. Es wurde der Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht gebildet, um geringfügige Schwankungen der Ratten-Körpergewichte zu eliminieren. Alle in den vorgestellten Untersuchungen verwendeten Ratten waren Jungtiere in gleichem Ernährungszustand, um einen möglichen Fehler, der durch ausgewachsene, zu adipöse bzw. schwere Ratten, bei denen das Lungengewicht nicht mehr in gleichem Maß mit dem Körpergewicht korreliert, hätte entstehen können, auszuschließen.

Auf diese einfache Methode der Erfassung des Lungenödems weist Staub (225) hin, betont aber, daß bei Berücksichtigung der biologischen Variationsbreite des Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht die Methode für die Erfassung des anfänglich nur interstitiellen Lungenödems nicht empfindlich genug ist, da nur

eine mindestens 50%ige Zunahme des Quotienten einen klaren Hinweis für ein - dann allerdings schon intraalveoläres - Lungenödem gibt. Dieser Parameter schien für die vorgestellten Untersuchungen dennoch geeignet, da das Lungengewicht der gesunden Ratten mit ihrem Körpergewicht sehr gut korreliert war (s.Tab.22 im Anhang), und bei infizierten Ratten eine Milderung des stets vorhandenen, intraalveolären Lungenödems durch ein Endotoxin neutralisierendes Therapeutikum an diesem Quotienten abzulesen sein müßte und tatsächlich auch war (s. z.B. Abb.21, S.52). Es ist jedoch fragwürdig, einem geringfügig besseren Abschneiden des einen oder anderen Therapeutikums hinsichtlich dieses Parameters zu viel Bedeutung beizumessen, da einerseits die Letalitäts-Ergebnisse mitberücksichtigt werden müssen, und zum anderen nichts darüber ausgesagt werden kann, inwieweit eine bessere Neutralisations-Kapazität quantitativ mit einer geringeren Menge extrazellulären Lungenwassers korreliert ist. Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß der Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht nur bedingte Hinweise darüber gibt, ob ein Therapeutikum in der Lage ist, Endotoxin zu neutralisieren. Es sei an dieser Stelle vorweggenommen, daß man unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse annehmen kann, daß Taurolin Endotoxin bindet, die Immunglobulin-Präparate dies jedoch nicht in genügendem Maße tun (s.S.47).

2. Die Immunglobulin-Therapie der Peritonitis.

2.1. Immunglobulin-Therapie bakterieller Infektionen im Tierversuch.

Schon seit den vierziger Jahren dieses Jahrhunderts wird eine antibakterielle Aktivität von Immunglobulinen postuliert und erforscht (38). 1957 wiesen Fisher und Mannings (68) eine Schutzwirkung menschlicher Immunglobuline gegen Proteus, E.coli, Steptokokken und Pseudomonas nach und schrieben diese Wirkung dem Gehalt an spezifischen Antikörpern zu. 1964 konnte Barandun (11) die Befunde Fishers und Mannings anhand eigener tierexperimenteller Untersuchungen im wesentlichen bestätigen. Ronneberger und Zwisler (180) zeigten in Mäuse-Schutzversuchen, daß sowohl 7S-IgG

als auch 5S-IgG in Abhängigkeit von der Keimdosierung gegen *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris* und *Pseudomonas aeruginosa* wirksam sein können. Tata und Werner (242, 243) konnten dagegen die Letalität bei einer Staphylokokken-Infektion der Maus weder mit humanem 7S-IgG noch mit 5S-IgG trotz der hohen Dosierung von 2,5g/kg Körpergewicht senken. Sie wiesen jedoch eine signifikante Hemmung der Keimvermehrung in der Milz unter Therapie mit dem 7S-Immunglobulin nach.

Diese beispielhaft erwähnten Arbeiten belegen, daß Immunglobuline vom Menschen auch im Tierversuch antibakterielle Wirkung entfalten können. Sie lassen ferner klinische Studien als gerechtfertigt erscheinen.

2.2. Immunglobulin-Therapie bakterieller Infektionen in der Klinik.

Aufgrund der ermutigenden Ergebnisse vieler tierexperimenteller Untersuchungen über den Einsatz von Immunglobulinen bei schweren bakteriellen Infektionen ist selbstverständlich der Versuch unternommen worden, klinische Bestätigung zu erhalten. Die bisher vorliegenden Resultate sind jedoch widersprüchlich, und die Diskussion über Sinn und Unsinn der Zusatztherapie bakterieller Infektionen mit Immunglobulin-Präparaten hält bis zum heutigen Tag an. Ein Grund hierfür liegt in der Schwierigkeit, mit einem stets inhomogenen Patientengut kontrollierte und vergleichbare Studien durchzuführen. Dennoch haben verschiedene Arbeitsgruppen immer wieder den Versuch unternommen, die Immunglobulin-Wirkung in der Klinik zu objektivieren. Einige Untersuchungen sollen an dieser Stelle skizziert werden :

Duswald et al.(48, 49) konnten in einer prospektiven, randomisierten Studie zeigen, daß durch postoperative zweimalige Gabe von 10g eines 7S-Immunglobulins die Zahl der lokalen Infektionen bei Patienten mit geringerem Infektionsrisiko gesenkt werden konnte, während bei Patienten mit langdauernden Infektionen die Rate septischer Verläufe geringer war. Lindquist et al.(126) sahen in einer randomisierten Studie bei Patienten mit Sepsis und Pneumonie keinen Vorteil einer zusätzlichen Gabe eines Pepsin gespaltenen Präparats gegenüber einer alleinigen Antibiotika-Therapie. Anhand einer prospektiven, randomisierten Studie kamen

Abrard et al.(1) zu der Folgerung, daß ein Plasmin gespaltenes Immunglobulin-Präparat bei der Behandlung einer diffusen Peritonitis besonders geeignet sei. Es fehlt allerdings eine klare Beweisführung. Eckert et al.(52) konnten in einer Relaparotomie-Studie die Letalität durch intraperitoneale Gabe eines Pepsin gespaltenen Präparats (10g 5S-IgG) gegenüber einer Kontrollgruppe um 35,5% senken. Ebenso fiel die Relaparotomie-Rate von 1,7% auf 0,69% ab. Probst und Fabian (166) zeigten in einer prospektiven, randomisierten Studie, daß durch intravenöse Gabe von 10g eines Pepsin gespaltenen Präparats unmittelbar nach abdomino-sakraler Rektum-Exstirpation die Dauer der putriden sakralen Sekretion, interkurrente Infekte sowie die Krankenhausliegezeit vermindert waren, wobei auch die Primärheilungsrate gegenüber einer Kontrollgruppe deutlich höher lag (über die Problematik derartiger Parameter s. S.74). Seifert (201) berichtet über eine mehrjährige, multizentrische Studie mit Patienten, die an einer diffusen, eitrigen Peritonitis litten; bei dieser Studie stellte sich heraus, daß die zusätzliche Therapie mit 40g eines 7S-Ig-Präparats die Letalität nicht zu senken vermochte.

Diese kleine Auswahl klinischer Studien zeigt deutlich, daß hinsichtlich der Indikation, der Auswahl, des Verabreichungsmodus und der Menge des zu gebenden Präparats noch keine einheitliche Meinung besteht.

2.3. Letalität und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht unter Therapie mit fünf verschiedenen Immunglobulin-Präparaten.

2.3.1. Charakterisierung und Rolle des Komplements bei der Abwehr.
Zum besseren Verständnis der Wirkungsweise der Immunglobuline soll an dieser Stelle die Rolle der Immunglobuline bei der spezifischen und unspezifischen Abwehr bzw. ihre überaus komplizierten Wechselwirkungen mit dem Komplementsystem kurz erläutert werden. Dazu ist zunächst eine Beschreibung dieses bedeutenden Abwehrsystems notwendig :

Die Bindung eines Antikörpers an ein Antigen kann die Aktivierung des Komplements bedingen, die wiederum die unterschiedlichsten biologischen Funktionen auslöst. Das Komplement besteht aus ca. 20 zum Teil wohldefinierten Plasmaproteinen, deren Nomenklatur durch die WHO international festgelegt ist (24). Das Zusammenspiel

dieser Proteine läßt sich im wesentlichen in drei unterschiedliche Funktionen einteilen (140) :

- Die Aktivierung des klassischen Weges, die durch die Bindung der C1-Subkomponente C1q an Fc-Teile antigengebundener Antikörper vermittelt wird. Diese Fc-abhängige Reaktion ist auf IgG und IgM beschränkt (206).
- Die Bereitstellung von C3- und C5-Spaltprodukten, die durch enzymatische Aktivitäten des klassischen und des alternativen Weges (140), aber auch durch weniger spezifische Enzyme wie z.B. Plasmin (150) ausgelöst werden kann.
- Die Membranangriffsfunktion (bakterien- bzw. zell-lytische Funktion), in die sowohl der klassische als auch der alternative Weg münden (62)(s.Abb.31). Dafür sind die Komponenten C5-C9 notwendig.

a) Der klassische Aktivierungsweg (140) :

Nachdem sich C1 an Immunkomplexe angelagert hat, erlangt es enzymatische Aktivität und spaltet C4 und C2. Die großen Bruchstücke C4b und C2a bilden die sogenannte klassische C3-Konwertase und spalten C3 in C3a und C3b. Die kleinen Spaltprodukte besitzen zum einen Anaphylatoxin-Aktivität (C4a) und zum anderen kinin-ähnliche Eigenschaften (C2b). Auch C3a hat Anaphylatoxin-Aktivität. Durch den entstandenen Komplex C4b-2a-3b, der C5 spaltet, bildet sich C5a (Anaphylatoxin-Aktivität und chemotaktische Eigenschaften für neutrophile Granulozyten und Makrophagen) und C5b, das sich mit den nachfolgenden Komponenten C5-9 verbindet. Dies führt zur Perforation von Zellwänden und damit zur Abtötung von Bakterien. Auf die zentrale Rolle von C3b wird später eingegangen.

b) Der alternative Aktivierungsweg (62, 85, 140, 150) :

Bedeutsam für den alternativen Weg ist die Verfügbarkeit von C3b, das zum einen über den klassischen Weg und zum anderen über ein im Serum vorhandenes Enzym C3, Bb (Abkürzungen s. Abb.31) entstehen kann (140). Andererseits ist auch eine Aktivierung des alternativen Weges, d.h. Spaltung des C3 durch verschiedene Enzyme wie Plasmin, Thrombin, Gewebs- und Bakterienproteasen (206), sowie Endotoxine (64, 79, 238), F(ab')₂-Immunkomplexe (7, 73, 112, 113, 161, 186, 196), Zymosan (24) u.s.w.

möglich. Das entstandene C3b bindet nun z.B. auf einer Bakterienoberfläche einen Mg^{2+} -abhängigen Komplex mit B (s.Abb.31), der durch D gespalten wird. Dazu bindet er noch das enzymstabilisierende P, und es entsteht das C3-spaltende Enzym C3b,Bb(P). Durch Aufnahme von C3b entsteht aus C3b,Bb(P) das C5-spaltende Enzym C3b2,Bb(P). Die weiteren Reaktionsschritte bis zum C9 sind analog dem klassischen Weg.

c) Der Verstärkermechanismus (s.Abb.31) :

Der C3b-vermittelte Weg (über den klassischen wie den alternativen Mechanismus) führt nicht nur zur Lyse der Zielzelle, sondern ist auch in der Lage, die Phagozytoseleistung von Granulozyten und Makrophagen (über ihr Opsonin C3b!) zu steigern, und Makrophagen zur weiteren Synthese von C3, anderen Komplementkomponenten bzw. Aktivierungsenzymen zu stimulieren (91, 154, 207). Dadurch verfügt der Organismus über ein System, das sich allein über den alternativen Weg lawinenartig zu immer stärkerer Wirkung potenzieren und negative Folgen auslösen kann, wenn nicht zwei Proteine - $\beta 1H$ und C3b-Inaktivator - regulierend in diesen Mechanismus eingreifen würden. Diese Kontrollproteine sind zwar in der Lage, die Bildung und Akkumulation von C3b,Bb(P) auf tierischen und menschlichen Zellen zu verhindern, aber auf den Oberflächen vieler gramnegativer und grampositiver Bakterien sinnvollerweise unwirksam (140).

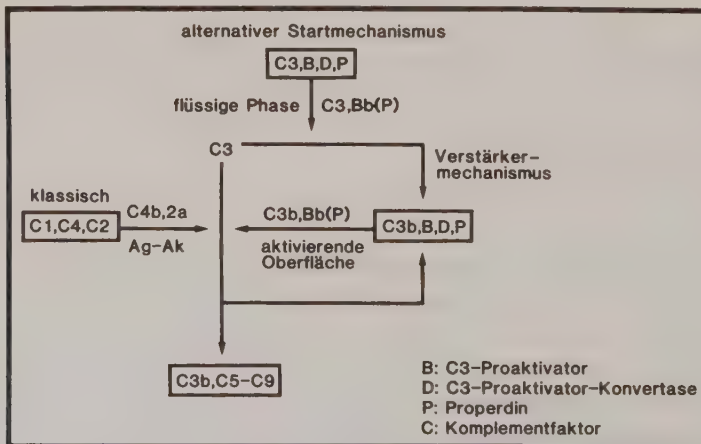


Abb.31 : Klassische und alternative Aktivierungssequenz des Komplementsystems (nach Fearon und Austen 1980).

Das Komplement kann durch seine Aktivierungsmechanismen ohne Hilfe von Antikörpern Bakterien, Pilze und Viren eliminieren. Man ist jedoch gegenwärtig der Auffassung, daß der Opsonierung, Phagozytose und intrazellulären Abtötung pathogener Mikroorganismen bei der Abwehr eine größere Rolle als der Serumbakterizidie des Komplements zukommt. Dabei nahm man früher an, daß die Phagozytose nur über eine Vermittlung des Fc-Teils der Immunglobuline durch Fc-Rezeptoren auf neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen möglich sei. Heute wird jedoch die Bedeutung des bei der Komplementaktivierung entstehenden C3b als Opsonin klar herausgestellt (156), wobei eine synergistische Wirkung von IgG, C3b bzw. Fc- und C3b-Rezeptoren bei der Opsonierung, Phagozytose und intrazellulären Verdauung zur Zeit noch widersprüchlich diskutiert wird (70, 95, 104, 105, 130, 131, 199). Auf diese Problematik muß an späterer Stelle noch einmal eingegangen werden.

Alle fünf verschiedenen Immunglobulin-Präparate waren im subletalen Bereich in der Lage, durch kombiniert prophylaktische und therapeutische Gabe die Letalität der diffusen bakteriellen Peritonitis zu senken, wobei sich ergab, daß nach dem dritten Tag nach der Infizierung der Ratten fast kein Tier mehr starb. Daraus läßt sich folgern, daß wahrscheinlich eine dreimalige (statt fünfmalige!) Gabe das gleiche Ergebnis erzielt hätte, obwohl eine stabilisierende Wirkung der Immunglobulin-Gabe am 4. und 5. Tag nicht auszuschließen ist. Die recht unterschiedliche Letalitätssenkung durch die einzelnen Präparate machen eine etwas eingehendere Besprechung der verschiedenen Modifikationen unter Berücksichtigung ihrer molekularen Besonderheiten notwendig :

2.3.2. Das Plasmin gespaltene Präparat :

Das Plasmin gespaltene Immunglobulin-Präparat hatte den geringsten Letalitätsrückgang zu verzeichnen gehabt. Es ist das einzige Immunglobulin, das unter intraperitonealer Gabe die Letalität überhaupt nicht zu senken vermochte, während unter intravenöser Therapie vier Tiere weniger als in der Kontrollgruppe ohne Therapie starben (nicht signifikant!). Bei näherer Betrachtung dieses enzymatisch behandelten Präparats wird dies verständlich :

Plasmin spaltet einen Teil der Moleküle (den größten Teil der Subklasse IgG1 und vollständig IgG3) in den Molekülbereichen der H-Ketten, die zwischen den Disulfidbrücken liegen, die einerseits die H-Ketten untereinander und andererseits die H-Ketten mit den L-Ketten verbinden (s. Abb.5)(218). Der andere Teil ist plasminresistent und besteht hauptsächlich aus den Subklassen IgG2 und IgG4, sowie einem sehr kleinen Teil IgG1. Es entstehen bei der enzymatischen Behandlung 30-40% ungespaltene Moleküle und 60-70% aus Fab und Fc bestehende Spaltprodukte, ferner zu einem vernachlässigbaren Teil Fab/Fc-Moleküle, Dimere und Polymere (13, 16, 21, 135, 177, 212, 219, 220, 231, 232). Fab- und Fc-Fragmente sind nicht mehr in der Lage, antibakterielle Wirkung zu entfalten (245), weil Fab-Teile sich zwar noch an korrespondierende Antigene anlagern, aber weder über Komplementaktivierung - sei es klassisch oder alternativ - noch über Opsonierung (fehlender Fc-Teil!) oder Bereitstellung von C3b durch Komplementaktivierung wirksam werden können (13,16). Darüberhinaus werden sie schon nach wenigen Stunden aus dem Organismus eliminiert (16), während der Fc-Teil, der keine Antikörpereigenschaften besitzt und damit nutzlos ist, eine Halbwertszeit von 8-10 Tagen hat. Die plasminresistente Komponente kann über den klassischen Weg nur wenig Komplement binden, wobei IgG4 dazu nicht einmal über den alternativen Weg in der Lage sein soll (143). Eine weitere biologische Einbuße des Präparats, die für das verwendete Tiermodell von Bedeutung ist, besteht darin, daß die Rezeptoren der Ratten-Makrophagen und -Granulozyten, die die Phagozytose vermitteln, keine IgG1- bzw. IgG3-Rezeptoren sind, wie sie menschliche Phagozyten haben, sondern γ 2aG-Rezeptoren. Menschliche IgG sind zwar in der Lage, an diese Rezeptoren zu binden, aber nur IgG der Subklasse IgG1, da humane IgG1 und Ratten- γ 2a-Globuline strukturelle Verwandtschaft haben (222); intaktes IgG1 ist aber im Plasmin gespaltenen Präparat nur noch zu einem sehr kleinen Teil vorhanden (220). Dazu kommt, daß die Bindung von humanem IgG2 und IgG4 auch an menschliche Makrophagen deutlich schwächer ist als die von IgG1 und IgG3 (222). Analog bindet das dem humanen IgG2 und IgG4 verwandte γ 1bG der Ratten nicht an ihre (Peritoneal-)Makrophagen. Es ist also unwahrscheinlich, daß die noch

intakten IgG2- und IgG4-Moleküle an Makrophagen-Rezeptoren der Ratten binden.

Die geschilderten Sachverhalte machen deutlich, warum das Plasmin gespaltene Immunglobulin-Präparat nur schwach wirksam sein konnte.

2.3.3. Die 7S-Immunglobulin-Präparate.

Während alle drei 7S-Immunglobulin-Präparate bei intravenöser Gabe die Letalität ebenso wie das Plasmin gespaltene Präparat nur um 13-17% senken konnten, war durch intraperitoneale Gabe ein wesentlich besseres Ergebnis zu erzielen. Dabei wurde die Letalität mit dem 7S-Ig(42⁰/Ammonsulfat) um 37%, mit dem 7S-Ig (S-Sulfonierung) um 27% statistisch signifikant gesenkt, während die Überlebensrate mit dem 7S-Ig(Dithiothreitol/Jodacetamid) um 17%, jedoch nicht signifikant, verbessert werden konnte. Auch wenn die Unterschiede innerhalb der drei Präparate unter intraperitonealer Therapie nicht signifikant sind, spiegeln sie doch ein aufgrund ihrer verschiedenen chemischen Modifikationen zu erwartendes Ergebnis wieder :

a) Das 7S-Ig(Dithiothreitol/Jodacetamid) wird durch Reduktion bzw. irreversible Spaltung von ca. 3,5-4,5 Interketten-Disulfidbrücken mittels Dithiothreitol und eine anschließende Alkylierung der Thiolgruppen mit Jodacetamid für den intravenösen Gebrauch verträglich gemacht (67, 89). Dabei können, ähnlich den enzymatisch gespaltenen Präparaten, an den Fc-Teil geknüpfte Funktionen (s. Abb. 32) wegen einer irreversiblen Spaltung der heavy chains verloren gehen. Darüberhinaus ist das für die Opsonierung wichtige IgG3 nicht mehr nachweisbar (177).

b) Bei dem 7S-Ig(S-Sulfonierung) werden durch eine S-Sulfitolyse mit Sulfit- und Tetrathionationen (136) oder mit Sulfit- und Kupferionen (87, 101) durchschnittlich 2,2 Interketten-Disulfidbrücken gespalten und dadurch eine Aggregatbildung bzw. anti-komplementäre Aktivität nahezu vollständig beseitigt. Nach Verabreichung des Präparats werden in vivo die durch die Sulfitolyse eingeführten SO₃-Gruppen wieder abgetrennt und die Disulfidbrücken rekonstituiert (87, 89, 101). Dabei sollen die Fc-Teil abhängigen Effektorfunktionen wieder vollständig hergestellt werden. Dieses Präparat sollte deshalb nach einer Rekonstitutionszeit von einigen Stunden eine dem Standard-IgG ebenbürtige Wirkung

haben.

c) Das 7S-Ig(42⁰/Ammonsulfat) ist wahrscheinlich das am geringsten modifizierte Präparat. Durch Erhitzung auf 42⁰ wird Aggregatbildung provoziert, die Aggregate werden anschließend entfernt, und die verbleibenden Proteine werden verschiedenen Fraktionierungsverfahren u.a. mit Ammonsulfat unterworfen. Auf diese Weise erhält man ein Präparat, in dem alle Immunglobulin-klassen (IgG,M,D,A,E) enthalten sind, das alle IgG-Subklassen in ähnlicher Relation wie im Plasma besitzt und "frei" von anti-komplementärer Aktivität ist (44).

2.3.4. Unterschiedlicher Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Verabreichungsmodus.

Betrachtet man sich die großen Unterschiede der Letalität unter i.p. und i.v. Gabe, stellt sich die Frage nach dem Grund. Beide Verabreichungsmodi wurden deshalb miteinander verglichen, weil Eckert et al.(52) bei abdominalen Eingriffen an Risikopatienten die Relaparotomie durch intraperitoneale Gabe von 10g eines Pepsin gespaltenen Immunglobulin-Präparats und Drainagen-Abklemmung für 48 Stunden postoperativ von 1,7% auf 0,69% senken konnten, und dabei die Relaparotomie-Letalität von 48,8% auf 14,3% zurückging. Sie betonten, daß die lokale Immunglobulin-Anwendung zum frühestmöglichen Zeitpunkt einer allein systemischen Anwendung überlegen ist. Dies ließ sich in den eigenen tierexperimentellen Untersuchungen bei vier von fünf getesteten Präparaten bestätigen. Eine unspezifische Ursache wie z.B. Speicherung der Immunglobuline in der Bauchhöhle durch den hohen kolloidosmotischen Druck der Lösung und damit "Langzeitwirkung" der Immunglobuline scheint keine Begründung dafür zu sein, da erstens die Serumspiegel eines 7S-Ig nach i.p. Gabe genauso hoch wie nach i.v. Gabe sind (s. S.57)(allerdings nur bei gesunden Ratten gemessen!), und zweitens die Letalität unter i.p. Gabe des Plasmin gespaltenen Präparats nicht beeinflußt werden konnte. Da dieses Präparat aber unter i.v. Therapie das gleiche Ergebnis wie die 7S-Ig-Präparate erzielen konnte, ist man versucht, die Wirksamkeit der i.v. Gabe nur als unspezifische Volumentherapie bzw. -substitution quasi als Schocktherapie zu interpretieren. Dann wären die 13-17% Letalitätssenkung von der spezifischen Immunglo-

bulin-Wirkung abzuziehen und die Folgerung zu ziehen, daß mit Ausnahme des Pepsin gespaltenen Präparats die Immunglobuline bei i.v. Therapie erfolglos blieben. Es ist also durchaus denkbar, daß die gute Wirksamkeit der i.p. Therapie nur aufgrund der extrem hohen Konzentration der Immunglobuline am Ort der sich entwickelnden Infektion zustande kam. Da das Plasmin gespaltene Ig-Präparat nur noch über wenige funktionsfähige Moleküle verfügt (s. S.81), reichte auch die i.p. Gabe dieses Präparats nicht mehr für eine letalitätssenkende Wirkung.

2.3.5. Die Nebenwirkungen von 7S-Immunglobulin-Präparaten.

Bei der Besprechung der Nebenwirkungen von Immunglobulinen und Immunkomplexen soll nicht auf z.B. komplementabhängige Effekte (C5a, C3a!), die auch bei Therapie mit enzymatisch gespaltenen Präparaten ausgelöst werden, sondern nur auf Nebenwirkungen eingegangen werden, die durch den Fc-Teil der intakten 7S-Moleküle verursacht werden. Diese unterteilt man in anaphylaktoide und phlogistische Reaktionen :

2.3.5.1. Die anaphylaktoide Reaktion.

Sie ist besonders bei Patienten mit Antikörpermangelsyndrom zu beobachten und tritt vor allem nach 7S-Ig-Gabe, in geringerem Maße jedoch auch nach 5S-Ig-Gabe, auf. Als pathogenetischer Mechanismus wird die Freisetzung von Entzündungsmediatoren, Komplementaktivierung und die Bildung von Anaphylatoxinen diskutiert (12, 15, 78). Auslösende Ursachen sollen neben einer Reihe von Faktoren wie z.B. erhöhter Serum-IgG-Spiegel oder Antikörper gegen IgA, die in den vorgestellten eigenen Untersuchungen keine Rolle gespielt haben dürften, vor allem Antikörper gegen IgG-Determinanten sein. Aus diesem Grund wurde für die eigenen Experimente das mögliche Vorhandensein präformierter, reaktiver oder kreuzreagierender Antikörper überprüft. Da solche nicht nachgewiesen werden konnten, und sich während der Ig-Applikation keinerlei Hinweise für eine klinische Symptomatik wie z.B. Bewußtlosigkeit, Atemnot oder auch nur gesträubtes Fell ergab, scheinen diese prinzipiell möglichen Nebenwirkungen der 7S-Ig-Präparate keine Rolle gespielt zu haben. Nicht auszuschließen ist jedoch eine Beeinträchtigung der therapeutischen 7S-Ig-Wirkung durch zirkulierende, von Antigenen unabhängig entstandene IgG-Aggregate (72, 163), die durch Zusammenlagerung von mindestens vier Fc-Teilen

der IgG unspezifisch Komplement aktivieren (78). 7S-IgG-Aggregate aktivieren darüberhinaus Thrombozyten bzw. setzen Serotonin aus den Thrombozyten frei, während 5S-IgG-Aggregate dazu nicht in der Lage sind (96, 222). Dazu kommt es zu einer Ausschüttung von Histamin aus Leukozyten (78). In Anwesenheit von nur extrem geringen Mengen Endotoxin werden Histamin und Serotonin in ihrer Wirkung bis zu einer Zehnerpotenz gesteigert (251). Dies kann zu schweren Störungen der terminalen Strombahn bis zu ausgeprägten Mikroblutungen führen. Ob diese unerwünschte Wirkung von 7S-Ig-Präparaten gegenüber der Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Präparat nachteilig gewesen ist, kann nicht sicher beurteilt werden, da in dem verwendeten Modell ohnehin große Mengen Endotoxin in die Blutbahn freigesetzt wurden, es zu einer maximalen Ausschüttung von Serotonin und Histamin gekommen sein müßte, und auch dem Komplement dabei eine bedeutende Rolle zugeschrieben wird (103, 215).

2.3.5.2. Die phlogistische Reaktion.

Sie tritt bei Organismen auf, die mit Antigenen überladen sind und wird vor allem unter i.v. Anwendung von 7S-Ig-Präparaten beobachtet, deren Effektorfunktionen durch die Modifikationen des Fc-Teils nicht bzw. nur gering beeinflußt sind. Die Antigen-Antikörper-Komplexe werden von Makrophagen und Granulozyten phagozytiert und verursachen die Exozytose von lysosomalen Enzymen. Sie unterhalten auf diese Weise die Entzündungsreaktion. Zu hohe Infusionsgeschwindigkeiten können phlogistische Reaktionen geradezu provozieren, was Schwandner und Wegman (197) an Sepsis-Patienten nachwiesen. Klinische Symptome wie Schüttelfrost, Anstieg von Puls und Körpertemperatur sind jedoch innerhalb von Stunden reversibel. Es ist aber nicht auszuschließen, daß der nur gering positive Effekt der i.v. Therapie mit 7S-Ig-Präparaten auf die relativ schnelle i.v. Injektion (1ml/min Injektionsgeschwindigkeit) bzw. Provokation phlogistischer Reaktionen zurückzuführen ist - auch wenn soweit beobachtbar keine klinische Symptomatik bei den Ratten imponierte. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die vielleicht vermehrte Freisetzung von lysosomalen Enzymen durch 7S-IgG-Antigen-Komplexe die Penetrationsfähigkeit von Phagozyten durch Gefäße erhöht, was durchaus einen erwünschten therapeutischen Effekt darstellt.

2.3.6. Das Pepsin gespaltene (5S-Ig-) Präparat :

Das Pepsin gespaltene Präparat erbrachte bezüglich der Letalität von allen getesteten Immunglobulinen das beste Ergebnis. Sie konnte unter i.p. Gabe um 47%, unter i.v. Gabe um 30% gesenkt werden. Dieses enzymatisch verdaute Präparat verfügt über nur wenig intakte Moleküle und damit auch nicht über die an den Fc-Teil der Immunglobuline geknüpften Effektorfunktionen (s. Abb.32). Warum konnte es also in dem verwendeten tierexperimentellen Modell bei i.p. Einsatz genauso wirksam und bei i.v. Gabe sogar besser als die 7S-Ig-Präparate sein? Zur Beantwortung dieser Frage ist eine eingehende Betrachtung dieses Präparats notwendig :

2.3.6.1. Die chemische Modifikation.

Das Pepsin gespaltene Präparat besteht je nach Nachweisverfahren aus 0-3,4% Polymeren, 2,0-6,1% Dimeren, 5,0-13,3% Monomeren, 0-10,0% Fab/Fc-Bruchstücken sowie 66,6-86,0% $F(ab')_2$ -Molekülen (172, 177, 231). Da in den vorgestellten tierexperimentellen Untersuchungen immer mit der gleichen Menge Protein in Gramm therapiert wurde, bedeutet dies, daß bei Verabreichung des Pepsin gespaltenen Präparats im Vergleich zu den 7S-Ig 40-50% mehr bivalente antigenbindende Moleküle dem infizierten Organismus angeboten wurden. Daß humane $F(ab')_2$ -Antikörper überhaupt an (gram-negative) Bakterien binden, konnte Stübner (236) an E.coli und Proteus vulgaris zeigen.

Die Ermittlung der IgG-Subklassen-spezifischen Determinanten (21) zeigte IgG2, IgG3 und IgG4 im Normbereich, während IgG1 mit 78% gegenüber der Norm (60-70%) angereichert war.

2.3.6.2. Aktivierung des Komplements über den alternativen Weg.

Was nützen nun bis zu 50% mehr antigene Bindungsstellen, wenn die klassische Komplementaktivierung (über Fc!) nicht erfolgen kann?

Für das vorliegende Modell wichtige Fakten sind, daß gramnegative Keime und ihre Endotoxine Komplement über den alternativen Weg aktivieren (61, 63, 79). Der Verstärkermechanismus (s.Abb.31) kann allein über diesen Weg angestoßen werden (206), und es kommt zu einer Aktivierung der Makrophagen, die zudem Komplementfaktoren sezernieren. Die Eigenständigkeit dieses Systems (206),

das ohne Antikörper auskommen kann, ist für die erste Abwehr sehr wichtig, weil bei einer solch schweren Infektion wie der Peritonitis und gramnegativen Sepsis sicher nicht genügend präformierte Antikörper vorhanden sind, und der Organismus einige Tage benötigt (86), um die Produktion spezifischer Antikörper "anzukurbeln".

Es sollen aber auch $F(ab')_2$ -Immunkomplexe in der Lage sein, den alternativen Weg mit allen wichtigen Nachfolgereaktionen wie z.B. Auslösen des Verstärkermechanismus und die vermehrte Bereitstellung des Opsonins C3b zu aktivieren. Dies würde im verwendeten Modell unter Umständen eine Verstärkung bzw. Beschleunigung der ersten Abwehr bedeuten. Diese Fähigkeit des $F(ab')_2$ -Moleküls ist gut belegt (7, 170, 187, 188, 196, 216, 217, 226, 227, 228, 272), wird aber auch, zumindest was humanes $F(ab')_2$ betrifft, bestritten (221). Darüberhinaus gibt es Hinweise, daß das über den alternativen Weg aktivierte Komplementsystem eine schwächere Wirkung bezüglich der Opsonierung und Bakterizidie hat als der klassische Weg (139, 227). Es sei aber darauf hingewiesen, daß im verwendeten Modell ohnehin eine Aktivierung auch des klassischen Weges erfolgt - und zwar nicht nur wegen der immerhin noch 5,0-13,3% intakten Moleküle beim Pepsin gespaltenen Präparat, sondern auch über die ratteneigenen, intakten und spezifischen Antikörper.

1. Durch Bindung an Fc-Rezeptoren:

- a) Opsonierung(besonders neutrophile Granulozyten)
- b) Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität
- c) IgG-Synthese-Regulation(B-Zellen)
- d) Thrombozytenaktivierung

2. Komplementaktivierung(klassisch über C1q)

3. Biologische Halbwertszeit(durch Kohlenhydrat der CH₂-Domäne)

4. Plazentapassage

Abb.32 : Die über den Fc-Teil der intakten Antikörper vermittelten Effektorfunktionen.

2.3.6.3. Steigerung der Opsonierung durch $F(ab')_2$ -Immunkomplexe ?

Ungemein kompliziert ist die Beurteilung der Interaktion verschiedener Keime mit Komplement, 7S-IgG und 5S-IgG bzw. Fc- und C3b-Rezeptoren für die Opsonierung und intrazelluläre Verdauung. Dazu einige wichtige Erkenntnisse, die den positiven Effekt der Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Präparat erklären könnten : Die Elimination von xenogenen Elementen wie z.B. gramnegativen Bakterien durch phagozytierende Zellen, zu denen die Zellen des RHS in Leber und Milz, die Granulozyten und Monozyten im Blut sowie die Makrophagen in den Geweben gehören, ist die phylogenetisch älteste und unspezifische Stufe der Abwehr (55). Im Laufe der Entwicklung kamen humorale bakterizide Faktoren und synergistisches Zusammenwirken dieser Faktoren mit den Phagozyten hinzu. Das unspezifische Abwehrsystem wurde durch ein spezifisches System in Form von IgG sezernierenden B-Zellen und T-Zellen komplettiert. Zur Wechselwirkung von Phagozyten mit Mikroorganismen sind sogenannte Opsonine notwendig - humorale spezifische und unspezifische Faktoren, die die Oberfläche der Mikroorganismen so gestalten, daß sie leichter phagozytiert und getötet werden können (55). Die wichtigsten Opsonin-Rezeptoren auf Phagozyten sind der Fc-Rezeptor (106) für spezifische IgG, der C3b- (150, 156) und neuerdings auch der C3d-Rezeptor (53) für die Spaltprodukte der Komplementkomponente C3 sowie möglicherweise ein Rezeptor für ein weiteres C3-Fragment (233). Es ist heute bekannt, daß bei Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko, einer gramnegativen Sepsis oder Peritonitis die Phagozytoseleistung der Granulozyten und Makrophagen erheblich geschwächt ist (2, 8, 214, 266). Darüberhinaus kommt es durch die Komplementaktivierung zu einem Verbrauch von C3 und seinen Spaltprodukten (61, 71, 111, 273) sowie IgG und IgM (47). Obwohl Phagozyten keine Rezeptoren für IgM besitzen, können IgM-Antikörper über die Komplementaktivierung mit Spaltung von C3 zur Opsonierung führen (55, 97). Dieser Mechanismus ist prinzipiell auch für IgG-Antikörper - wenn auch in geringerem Maße - möglich, aber nicht obligat, da die Phagozyten ja auch über einen Rezeptor für den Fc-Teil der IgG verfügen. Es ist jetzt verständlich, daß durch hochdosierte Immunglobulin-Gabe bzw. mittels substituierter Opsonine versucht wird, die Pha-

gozytose-tätigkeit der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen anzuregen oder wenigstens zu normalisieren. Auch wenn einige Autoren über eine hervorragende Wirksamkeit des $F(ab')_2$ -Fragments berichten (9, 125, 178, 181, 211, 245), so wird doch ungespaltenes IgG im allgemeinen für wesentlich effektiver gehalten (54, 247, 248). Daß dies nicht immer der Fall ist, zeigen die vorgestellten tierexperimentellen Untersuchungen, in denen die $F(ab')_2$ -Fragmente sehr wirksam waren. Das hat möglicherweise verschiedene Gründe : Es sei daran erinnert, daß das applizierte $F(ab')_2$ -IgG-Präparat bis zu 50% mehr bivalente Antigenbindungsstellen gehabt haben kann als die 7S-Immunglobulin-Präparate, und daß $F(ab')_2$ -IgG-Komplexe in der Lage sind, den alternativen Weg des Komplements zu aktivieren und den Verstärkermechanismus zu beschleunigen; über diesen wird vermehrt C3b bereitgestellt. Die Rolle des C3b ist bis heute Gegenstand intensiver Forschung. Klar belegt ist bisher eine erhöhte Infektanfälligkeit bei Fehlen der Komponente C3 im Serum (3, 4, 5). Einige Autoren sind der Ansicht, daß C3 für die wichtige initiale Anlagerung der Phagozyten an fremde Zellen verantwortlich ist (95, 130, 131, 199), während spezifisches IgG für die Endozytose und intrazelluläre Verdauung dieser Zellen notwendig ist (199). Diese Vorgänge sind konzentrationsabhängig (53, 267). So kann z.B. die Anwesenheit C3b-beladener Zellen die Menge des zur intrazellulären Verdauung benötigten IgG um den Faktor 100 reduzieren (53). Es ist denkbar, daß die in den vorgestellten tierexperimentellen Untersuchungen so gute Wirksamkeit des Pepsin gespaltenen Präparats durch eine gezielte und vermehrte Anlagerung von C3 bzw. seinen Spaltprodukten an $F(ab')_2$ -Immunkomplexen erklärt werden kann. Durch die Gabe dieses Präparats kann dabei auch der konzentrationsabhängige Synergismus von C3 und IgG positiv beeinflusst worden sein.

Eine wichtige Einflußgröße bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse ist die jeweils in ihrer Virulenz nicht näher definierte Keimzusammensetzung der verwendeten Aufschwemmungen, - auch wenn die Keimmenge der einzelnen Aufschwemmungen wahrscheinlich in ähnlichen Größenordnungen lag (s. Tab.4) und die Letalität der Kontrollgruppe (ohne Therapie!) in der Versuchsreihe unter Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Präparat mit 77% sogar

am höchsten war. Die Virulenz der Keime hängt in großem Maße davon ab, ob sie bekapselt sind. So gelang es Horwitz et al. (104, 105), nachzuweisen, daß unbekapselte *E.coli* durch Aktivierung des alternativen Weges und Opsonierung mittels C3b ohne Hilfe spezifischer Antikörper eliminiert werden können, während der Organismus zur Beseitigung von bekapselten *E.coli* eine mit spezifischen und intakten IgG getriggerte, klassische Aktivierung des Komplements für die C3b-Opsonierung benötigt. Darüberhinaus sollen antikapsuläre Antikörper auch den alternativen Weg aktivieren können (229). Für diesen Vorgang ist das Vorhandensein von intakten 7S-IgG-Molekülen (mit Fc-Teil!) nicht notwendig (272). Die in den durchgeführten Tierexperimenten für die Auslösung der Peritonitis verantwortlichen Enterobacteriaceae (*E.coli*, *Proteus* etc.) und Bacteroidaceae (*Bacteroides fragilis*) können nahezu alle Komplement über den alternativen Weg aktivieren (64, 192). Bei Berücksichtigung der geschilderten Erkenntnisse läßt sich spekulieren, ob die Keiminokulation der Tiere bei der Versuchsreihe unter Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Präparat weniger virulent als bei den anderen Versuchsreihen war, oder ob bei gleicher Virulenz die größere Menge zugeführter Antikörper (die keinen Fc-Teil benötigten) für die gute therapeutische Wirkung des 5S-Immunglobulin-Präparats verantwortlich war.

2.3.6.4. Zur Gewebegängigkeit von 5S-Immunglobulin-Präparaten.

Die Halbwertszeit eines IgG und sein Durchtritt durch biologische Membranen wird vom Fc-Teil des Moleküls bewirkt. Fehlt dieser wie beim 5S-IgG, diffundieren die Moleküle rasch in den Extravasalraum (13), was Vollerthun et al. (258) zur Vermutung einer möglicherweise günstigeren Verteilung des Pepsin gespaltenen Präparats in den interstitiellen und sogar intrazellulären Raum veranlaßte. Stübner et al. (237) fanden bei Patienten mit diffuser Peritonitis 12 Stunden nach i.v. Gabe eines Pepsin gespaltenen Präparats im Peritonealexsudat gleich hohe Spiegel wie im Serum. Die Halbwertszeit des 5S-IgG beträgt nur wenige Stunden bis zwei Tage (26, 110, 144, 174, 175, 189, 205, 223, 224), was als Vorteil bei hochdosierter Gabe angesehen wird (200), da nicht benötigte Antikörper schneller ausgeschieden werden und weniger Nebenwirkungen auslösen sollen (200). Die geschilderten Erkenntnisse

könnten in den durchgeführten Experimenten eine positive Rolle bezüglich der i.v. Therapie mit dem 5S-Ig-Präparat gespielt haben. Die These von einer günstigeren Gewebeverteilung des Präparats sind jedoch von Seifert, Ring et al. (174, 205) eindeutig widerlegt. Die beschleunigte Halbwertszeit ist demnach als beschleunigte Metabolisierung und Ausscheidung im Urin zu deuten. Eine intrazelluläre Anreicherung des Präparats konnte bei klinisch relevanter Dosierung nicht gefunden werden (20). Dennoch sind die genannten Publikationen nicht unvereinbar mit der Möglichkeit einer schnelleren Diffusion des in den vorgestellten Experimenten hochdosierten $F(ab')_2$ -Ig-Präparats in den Peritonealbereich und damit eines Vorteils gegenüber den 7S-Ig-Präparaten.

2.3.6.5. Weniger Nebenwirkungen durch Therapie mit einem 5S-Ig-Präparat ?

In der Literatur wird die Vermutung geäußert, daß das Pepsin gespaltene Präparat zur Therapie besser als ein 7S-Ig-Präparat geeignet sei, weil zum einen die über den Fc-Teil vermittelten Wechselwirkungen mit Thrombozyten, Granulozyten und Makrophagen bzw. eine vermehrte Ausschüttung von lysosomalen Enzymen, Serotonin und Histamin vermieden würde, und eine durch hochdosierte Gabe verursachte Hemmung der körpereigenen Immunglobulin-Synthese ausgeschlossen bliebe (78, 195, 200). Dazu ist anzumerken, daß einmal die über den Fc-Teil gesteuerten Wechselwirkungen mit Leukozyten und Thrombozyten im Rahmen der Abwehr durchaus biologisch sinnvolle Aufgaben wie z.B. Erhöhung der Penetrationsfähigkeit für Makrophagen innehaben. Zum anderen werden - ganz gleich, ob mit 5S-IgG oder 7S-IgG therapiert wird - über die Komplementaktivierung die Anaphylatoxine C3a, C4a und C5a produziert; diesen kommt die entscheidende Rolle bei der Aggregation von Leukozyten, Erhöhung der chemotaktischen Aktivität, Histaminfreisetzung, Freisetzung lysosomaler Enzyme und gefäßaktiver Substanzen zu (149). Die Konsequenzen wie z.B. Lungenödem, Gewebnekrosen und Kapillarschäden dürften sich unabhängig von dem gewählten Immunglobulin-Präparat einstellen, da schon die Infektion per se zu einer "Bereitstellung" der Anaphylatoxine führt.

Die Möglichkeit einer Hemmung der körpereigenen Immunglobulinsynthese durch zugeführte 7S-IgG ist unbestritten (60, 262).

Die günstigere Wirkung des Pepsin gespaltenen Immunglobulins (Wegfall des Fc-Teils, der für die Hemmung verantwortlich gemacht wird!) gegenüber den 7S-Ig-Präparaten läßt sich aber nicht durch eine Hemmung der Synthese-Rate unter Therapie mit den 7S-Ig-Präparaten erklären, da die endgültige Letalität innerhalb des Beobachtungszeitraums schon nach zwei bis drei Tagen erreicht war, und in dieser Zeit die körpereigene Produktion spezifischer Antikörper noch nicht ausreichend in Gang gekommen sein kann - also auch nicht spürbar gehemmt worden sein kann.

Abschließend kann man festhalten, daß es einige Anhaltspunkte für eine Erklärung der guten Wirksamkeit des Pepsin gespaltenen Immunglobulin-Präparats gibt, diese aber als modellspezifisch - vielleicht auch als erkrankungsspezifisch - angesehen werden müssen und keinesfalls den Schluß einer generell günstigeren Wirkung des 5S-Ig- gegenüber den 7S-Ig-Präparaten zulassen.

2.3.7. Die Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht unter Immunglobulin-Therapie.

Auf die Beteiligung der Endotoxine gramnegativer Keime bei der Ausbildung eines Lungenödems mit zum Teil beträchtlicher Zunahme des Lungenwassers ist schon hingewiesen worden (s. S.75). Es wird in der Literatur (51) die toxinneutralisierende Wirkung der Immunglobuline hervorgehoben. Eckert et al.(51) konnten bei einer experimentellen Peritonitis der Ratte den Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht unter i.p. Therapie mit einem Pepsin gespaltenen Präparat um über 40% gegenüber einer Kontrollgruppe senken. Während in den Untersuchungen der genannten Autoren (51) dieser Quotient bei infizierten, unbehandelten und gestorbenen Ratten um den Faktor 7 höher als bei nicht infizierten, gesunden Ratten lag, war dieser Faktor in den eigenen Untersuchungen nur 1,9 - die Zunahme des Lungenwassers also bei weitem nicht so ausgeprägt. Ferner zeigte sich, daß infizierte, überlebende und nicht therapierte Tiere nur einen um 10-20% höheren Quotienten als gesunde, nicht infizierte Ratten aufwiesen. Um den Quotienten bei überlebenden Tieren statistisch signifikant zu senken, müßte ein Therapeutikum die durch Endotoxine mitverursachte Ausprägung des intraalveolären Lungenödems (vor allem Lungenkapil-

larschäden!) völlig verhindern. Ob dies mit Hilfe nur eines, auch noch so wirksamen, Therapeutikums überhaupt erreichbar ist, erscheint, - berücksichtigt man die multifaktorielle Genese des Lungenödems bei der intraabdominellen Sepsis - , fragwürdig. Aufgrund der höheren Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht ist jedoch bei den gestorbenen Ratten eine mögliche therapeutische (aber nicht lebensrettende!) Wirkung der getesteten Präparate schon eher abzulesen.

Unter Berücksichtigung der eingeschränkten Aussagekraft dieses Parameters (s. S.75) läßt sich aufgrund der eigenen Ergebnisse der Schluß ziehen, daß entgegen der Auffassung von Eckert et al. (51) die Immunglobuline nicht in ausreichendem Maße in der Lage sind, Endotoxine zu binden bzw. zu neutralisieren.

2.3.8. Die Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht unter Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Immunglobulin-Präparat.

Interessanterweise schnitt bei oberflächlicher Betrachtung das Präparat mit der besten Letalitäts-Senkung (5S-IgG) hinsichtlich des Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht am schlechtesten ab. Die überlebenden Tiere, die i.p. mit dem 5S-Ig-Präparat behandelt wurden, hatten sogar signifikant höhere Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht als die überlebenden, nicht therapierten Ratten. Will man das Präparat mit den anderen getesteten Immunglobulin-Präparaten vergleichen, läßt sich das jedoch nicht ohne Berücksichtigung der Letalitätsergebnisse tun. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen :

Die Kontrolltiere (nicht therapiert!) der Versuchsreihe unter Therapie mit dem Plasmin gespaltenen Präparat hatten eine genauso hohe Letalitätsrate wie die Kontrolltiere der Versuchsreihe unter Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Präparat (77%). Dies deutet auf eine gleich starke Infektion beider Versuchsreihen hin, was auch an den annähernd gleichen Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht der Kontrollgruppen beider Versuchsreihen erkennbar ist (Abb.19). Wirft man einen Blick auf die Gruppenanzahl der überlebenden Ratten unter i.p. Gabe des Plasmin gespaltenen Immunglobulin-Präparats (n=7) sowie auf die Gruppenanzahl der überlebenden Ratten unter i.p. Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Immunglobulin-Präparat (n=21), wird der

große Unterschied von sechzehn mehr überlebenden Tieren unter Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Präparat deutlich. Das bedeutet gleichzeitig, daß sechzehn gestorbene Tiere der Gruppe B₂ (unter i.p. Therapie mit dem Plasmin gespaltenen Präparat) möglicherweise unter den überlebenden Ratten der Gruppe B₁ sein würden, wenn sie mit dem Pepsin gespaltenen Präparat behandelt worden wären; eine solche Gruppe B₁ hätte dann wahrscheinlich auch höhere als die tatsächlich gemessenen Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht, weil man von der Überlegung ausgehen kann, daß unter den sechzehn mehr überlebenden Tieren sich auch Ratten in schlechtem Zustand bzw. mit schwerem Lungenödem befänden, die den LG/KG-Quotienten erhöhen. Daraus folgt, daß der hohe LG/KG-Quotient unter Therapie mit dem Pepsin gespaltenen Präparat nicht zwangsläufig als schlechteres Abschneiden dieses Präparats gegenüber den anderen getesteten Immunglobulin-Präparaten interpretiert werden muß, sondern als Folge der sehr guten letalitätssenkenden Wirkung angesehen werden kann.

2.4. Zur Frage einer synergistischen Wirkung von Immunglobulinen und Antibiotika.

In der zweiten Hälfte der fünfziger Jahre dieses Jahrhunderts wurden einige experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungsberichte veröffentlicht, die eine synergistische Wirkung von Antibiotika und Immunglobulinen postulierten. So berichtet Fisher (69) bei einer intraperitonealen Infektion von Mäusen mit Staphylokokken, Streptokokken, Pseudomonas und Proteus bei nachfolgender Gabe von Chloramphenicol und gepooltem, 16%igem humanem Gammaglobulin über eine potenzierte, weit über die additive Wirkung hinausgehende Verminderung der Letalität bei gemeinsamer und gleichzeitiger Anwendung beider Substanzen. Waisbren (261) behandelte aufgrund der Ergebnisse von Fisher 46 Patienten mit einer Kombination verschiedener Antibiotika und Gammaglobulinen, und kam anhand der Krankheitsgeschichte von sechs näher vorgestellten Patienten, von denen drei an Osteomyelitis, einer an rezidivierenden Pneumonien und zwei an Gelenkinfektionen litten, -zunächst mit alleiniger Antibiotika-Gabe erfolglos behandelt wurden, und dann nach einer Kombinationsbehandlung mit Immunglobulinen und Antibio-

tika gebessert waren -, zu dem Schluß, daß eine synergistische Wirkung dieser beiden so unterschiedlichen Substanzen für den therapeutischen Erfolg verantwortlich sein könnte. In der Folgezeit wurden die Befunde von Fisher im Tierexperiment durch Reedy et al.(169), Manning et al.(129), Holper et al.(102) und Haranaka et al.(92) sowie in der Klinik durch Knouf (118) und Schonholtz et al.(190) bestätigt.

In in vitro und in vivo Studien wiesen Zwisler und Ronneberger (179, 282) eine synergistische Wirkung von Ampicillin bzw. Cefotaxim und einem 5S-Ig-Präparat gegen verschiedene Staphylococcus aureus-Stämme nach, wobei es sogar gelang, ampicillin-resistente Mutanten von Staphylococcus aureus durch das 5S-Ig-Präparat zu reduzieren (281). Eckert et al.(51) berichten von einer experimentellen Peritonitis der Ratte, bei der sie mit der Kombination von Azlocillin und einem 5S-Ig-Präparat die Letalität effektiv im Sinne eines Synergismus senken konnten.

Die vorgestellten Publikationen waren Anlaß, einmal unter exakten experimentellen Bedingungen nachzuprüfen, ob ein etwaiger Synergismus einer aktuellen und in der Klinik häufig verwendeten Antibiotika-Kombination mit drei verschiedenen Immunglobulin-Präparaten bei der Behandlung der Peritonitis von Nutzen sein kann. Die Antibiotika-Kombination aus Gentamycin und Piperacillin, die gewählt wurde, weil sie nahezu gegen das gesamte Darm-Keimspektrum der Ratte und auch des Menschen gerichtet ist, erwies sich erwartungsgemäß als sehr wirksam. Es gelang jedoch nicht, durch zusätzliche hochdosierte Gabe der Immunglobulin-Präparate die Letalität weiter zu senken. Dieses Ergebnis überrascht ein wenig, wenn man sich in Erinnerung ruft, daß im subletalen Modell, in dem die Immunglobulin-Präparate zum Teil gute Wirkung zeigten, die Letalität der unbehandelten Kontrollgruppe zwischen 60% und 80% lag und damit höher war als die Letalität (50%) der Kontrollgruppe unter alleiniger Therapie mit den Antibiotika im letalen Modell, an der die Immunglobulin-Wirksamkeit gemessen werden muß. Auch das im subletalen Modell so gut wirksame Pepsin gespaltene Präparat zeigte keine Wirkung mehr. In diesem Zusammenhang sind die Befunde von Duswald et al.(48) von Bedeutung, die in einer klinischen Studie bei bakteriellen Infektionen eine günstige Wirkung von Gamma-

globulinen nur bei der Patienten-Gruppe mit relativ geringem Infektionsrisiko (gleichbedeutend mit geringer Keimexposition!) nachweisen konnten.

Frühere experimentelle Befunde von Eckert et al.(51), die neben einer Letalitätsverminderung auch einen Rückgang der Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht unter Therapie mit Immunglobulinen und Antibiotika fanden, konnten in den eigenen Tierexperimenten nicht nachvollzogen werden. Die Folgerung von Eckert et al.(51) einer die Letalität senkenden, synergistischen Wirkung von IgG und Antibiotika wurde zudem nicht schlüssig belegt, da in ihrer mit Azlocillin und 5S-IgG behandelten Gruppe nur ein Tier weniger starb als in der Gruppe unter alleiniger Antibiotika-Therapie, - ein Ergebnis ohne statistische Signifikanz.

Wenngleich auch nachgewiesen wurde, daß IgG-Moleküle mit der äußeren und inneren Bakterienzellwand interagieren (42, 253, 254), Bakterienzellwände durchlässiger für z.B. beta-lactam-Antibiotika machen (235) und die Phagozytose-Leistung der Granulozyten unspezifisch steigern sollen (235), scheinen diese Eigenschaften in dem letalen Modell keine genügend große Rolle zu spielen - vielleicht aber in dem subletalen Modell, in dem trotz höherer Letalität der Kontrollgruppe ein zum Teil guter therapeutischer Erfolg der Immunglobulin-Gabe zu verzeichnen war. Die kommerziellen Präparate mit den niedrigen antibakteriellen Titern sind aber nicht in der Lage, die unter Antibiotika-Therapie vermehrt anfallenden, für die hohe Letalität der Peritonitis verantwortlichen Endotoxine vollständig zu neutralisieren, wobei auch eine Steigerung der Phagozytose-Leistung bzw. "Killerwirkung" der Granulozyten die gute Antibiotika-Wirkung nicht mehr verbessern kann. Die eigenen tierexperimentellen Ergebnisse finden in der von Lindquist et al.(126) durchgeführten klinischen Studie ihre Bestätigung, da die genannten Autoren bei Sepsis keinen Vorteil einer zusätzlichen Immunglobulin-Therapie sahen.

2.5. Zur Frage der Dosierung von Immunglobulin-Präparaten bei der Behandlung bakterieller Infektionen.

Das Problem der Dosierung von Immunglobulinen ist unter dem Aspekt sowohl der reinen Substitution als auch eines zusätzlichen thera-

peutischen Effekts zu betrachten.

2.5.1. Zur Substitution von IgG.

Der Verlauf der IgG-Spiegel bei Sepsis oder Peritonitis bzw. bei postoperativen Komplikationen wird in der Literatur widersprüchlich angegeben. Striebel und Reiber (234) fanden bei diffuser eitriger Peritonitis nur einen geringen IgG-Abfall innerhalb einer Woche nach Auftreten der Infektion und kamen aufgrund ihrer Ergebnisse zu dem Schluß, daß eine generelle Gabe von Immunglobulinen bei Septikämien nicht angezeigt ist. Keller und Redding (114) fanden bei diffuser Peritonitis einen Absinken des IgG-Spiegels um ca. 20% am 3.Tag bei den Überlebenden, wobei die Serum-Konzentration am 9.Tag wieder den unteren Normbereich erreicht hatte. Da sie im postoperativen Verlauf zudem einen Anstieg von IgM und IgA sahen, halten sie eine schwerwiegende Störung der humoralen Abwehr bei diffuser Peritonitis für unwahrscheinlich. Interessanterweise war der postoperative IgG-Spiegel bei Patienten mit letalem Ausgang immer im Normbereich. Dies könnte im Sinne einer IgG-Fehl- bzw. Nichtverwertung gedeutet werden. Gierhake et al.(80) wiesen deutlich erniedrigte Serum-Konzentrationen von IgG bei schweren operativen Eingriffen und Infektionen nach, die sie einer katabolen Stoffwechsellage zuschrieben, und die sie bei ausgewogener parenteraler Ernährung für kompensierbar halten. Ebenfalls deutlich erniedrigte IgG-Spiegel beschreibt Manz bei Intensivpatienten (132). Fuller und Keyser fanden bei unkomplizierter Appendizitis einen geringen Konzentrationsabfall unmittelbar postoperativ (74). Duswald et al.(47) konnten zeigen, daß die IgG-Konzentration bei Patienten mit postoperativ septischen Verläufen bis zu 50% absinkt und auch nach Tagen erst ca. 70% des Ausgangswertes erreicht hat. Eine Dosis von zweimal 10g eines 7S-Ig-Präparat am 1. und 3. postoperativen Tag glich diesen Verlust vollends aus und hatte einen signifikanten therapeutischen Effekt.

Die in der vorgestellten Arbeit gewonnenen Ergebnisse bestätigen die Befunde von Duswald et al.(47) : Der IgG-Spiegel überlebender, nicht therapierter Ratten lag fünf Tage nach ihrer Infizierung nur bei 77% des Ausgangswertes (s. S.26 und 61). Überträgt man die durch IgG-Substitution erzielten Spiegel auf den

Humanbereich, stellt man fest, daß zur bloßen Substitution eine Dosis von 10-30g eines 7S-Ig-Präparats für einen ca. 80kg schweren Menschen genügt hätte (s. S.59 ff.).

Die klinischen Befunde von Gierhake et al., Manz und Duswald et al. (47, 80, 132) sowie die eigenen tierexperimentellen Befunde lassen es sinnvoll erscheinen, das vorhandene IgG-Defizit zumindest bei sich abzeichnenden Komplikationen bzw. Risikopatienten mit i.v.-Immunglobulin-Präparaten zu substituieren, obwohl ein überzeugender Wirkungsnachweis durch eine genügend hohe Anzahl kontrollierter Studien noch nicht erbracht ist.

2.5.2. Zur Therapie mit hochdosiertem IgG.

Keine klare Antwort gibt es bisher auf die Frage nach dem Sinn einer hochdosierten Gabe herkömmlicher Immunglobulin-Präparate mit einem breiten, aber niedrigen antibakteriellen Titer als Zusatztherapie bei akut-septisch-toxischen Infektionen. Es wird die Auffassung vertreten, daß hohe Serum-IgG-Konzentrationen nutzlos sind, wenn die verabreichten Immunglobuline keine ausreichende Spezifität gegen die infizierenden Keime haben. Die Titerstufen antibakterieller Antikörper in den 5%igen i.v.-Präparaten (z.B. gegen E.coli, Pseudomonas, Klebsiella etc.) bewegen sich in Größenordnungen von 1:10 bis 1:80 (173, 231, 232, 274), sind also sehr niedrig; dennoch ist mit diesen Messungen der Beweis für das Vorhandensein einer geringen Anzahl spezifischer Antikörper in den Immunglobulin-Lösungen erbracht. Daraus läßt sich folgern, daß nur bei extrem hoher Dosierung erfolgreich therapiert werden kann, da nur dann eine genügend hohe Anzahl spezifischer Antikörper bereitgestellt wird, die den Organismus durch ihre Antigenbindung mit nachfolgender Komplementaktivierung und Opsonierung bei der Abwehr unterstützen. Daß eine hochdosierte IgG-Gabe therapeutisch von Nutzen sein kann, zeigen die in der vorgestellten Arbeit erzielten Verminderungen der Letalität. Überträgt man die gewählte Dosierung auf den Humanbereich, müßte allerdings einem Menschen mit einem Gewicht von 70kg 35g IgG/die (insgesamt fünfmal) verabreicht werden - eine Dosis, die in den bisher durchgeführten klinischen Studien nicht annähernd gegeben wurde.

Eine durch zu hohe Dosierung von 7S-IgG hervorgerufene, über den Fc-Teil der Antikörper vermittelte Hemmung der Eigensynthese und damit möglicherweise iatrogen herbeigeführte Abwehrschwäche wird diskutiert (60, 262), muß aber als bisher klinisch nicht verifiziert angesehen werden (173).

2.6. Übertragbarkeit der im Tierexperiment erzielten Ergebnisse auf den Humanbereich ?

Es soll an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß mit den im vorgestellten tierexperimentellen Modell erzielten Ergebnissen keine endgültigen Rückschlüsse auf die allgemeine Anwendung der Immunglobuline bei der Peritonitis und im einzelnen auf die Wirksamkeit des einen oder anderen Präparats im Humanbereich gezogen werden dürfen. Vier der wichtigsten Gründe hierfür sind :

- a) Es handelt sich in den Tierexperimenten um eine extrem hochdosierte, kombiniert prophylaktische plus therapeutische Gabe. In der Klinik hat jedoch die Infektion schon oft vor der Diagnosestellung zum Teil irreversible Organschädigungen verursacht. Dies läßt die durch IgG-Gabe erzielten Letalitätsverminderungen im Tierexperiment zurückhaltend beurteilen.
- b) Die günstige Wirkung der intraperitonealen IgG-Gabe kann aufgrund operationstechnischer Maßnahmen (Lavage-Drainage) nicht ohne weiteres in die Klinik übertragen bzw. erprobt werden.
- c) Es ist unklar, ob die im allogenen System ohnehin geringe Spezifität der Antikörper im xenogenen System nicht eine weitere Einbuße erfährt, da keine Erkenntnisse darüber bestehen, inwieweit Quantität und Qualität der antigenen Determinanten der Ratten-Darmflora der des Menschen entspricht. Dies ist möglicherweise ein Grund für eine im Humanbereich zu erwartende sogar bessere Wirksamkeit der Antikörper-Präparate.
- d) Es ist unklar, ob die im allogenen System sehr wichtigen Fc-Effektorfunktionen (z.B. Fc-vermittelte Opsonierung) im verwendeten xenogenen Modell von gleicher Bedeutung sind. Sogar negative Wirkungen der humanen 7S-Ig-Präparate mit intaktem Fc-Teil wie z.B. Antigenität im xenogenen System sind nicht auszuschließen. Darin könnte eine Erklärung für die im vorliegenden Tiermodell vorteilhafte Wirksamkeit des Pepsin gespaltenen Präparats gegenüber den 7S-Ig-Präparaten liegen.

3. Kann Taurolin einen Fortschritt in der Behandlung der bakteriellen Peritonitis bringen ?

Im Jahre 1967 berichten Wright und McAllister (277) über die Substanz Noxythiolin (Hersteller : Geistlich-Pharma, Wolhusen/Schweiz), - eine Methyl-Schwefel-Harnstoff-Verbindung (Formel : $\text{CH}_3\text{-NH-CS-NH-CH}_2\text{OH}$), die in wässriger Lösung relativ instabil ist und deren antibakterielle und antiendotoxische Wirkung mit einer langsamen Formaldehyd-Freisetzung erklärt wurde (277). Die genannten Autoren bemerkten einen großen Schutzeffekt von intraperitoneal verabreichtem Noxythiolin nach intraperitonealer Gabe einer letalen Endotoxin-Dosis. Ein paar Jahre später wurden von Browne und Stoller (30) sowie Pickard (164) klinische Fallberichte veröffentlicht, in denen sehr große therapeutische Erfolge bei intraperitonealem Einsatz von Noxythiolin dargelegt waren. Doch kurz darauf fanden Cleaver et al.(39) eine verzögerte Wundheilung und ein vermehrtes Auftreten von Adhäsionen bei scheinoperierten und mit Noxythiolin intraperitoneal behandelten Ratten. Darüberhinaus war Noxythiolin nicht in der Lage, bei einer experimentellen Peritonitis der gleichen Versuchstier-Species, die Letalität zu senken (39). Zum gleichen Ergebnis kamen McAvinchey et al.(137) in einer anderen experimentellen Studie. Da sich wegen der Instabilität der wässrigen Noxythiolin-Lösung ein intravenöser Einsatz dieses Anti-Endotoxins von vorneherein verbat, entwickelte die Hersteller-Firma in der Zwischenzeit einen anderen sogenannten Formaldehyd-Carrier, der stabiler als Noxythiolin sein soll : das Taurolidin.

Von diesem Chemotherapeutikum erhofft man sich einen Fortschritt in der Behandlung der bakteriellen Peritonitis, da es ein Breitpektrum-Bakterizid ist, über besonders gute Wirkung gegen die pathogenetisch so bedeutsamen gramnegativen Keime verfügt und Endotoxin neutralisieren soll. Neben seiner Anwendung als Spüllösung wird es auch zur intravenösen und intraperitonealen Applikation empfohlen. Darüberhinaus gibt es Taurolin auch schon als 0,5%ige Blasenspüllösung und als 4%iges Gel zur Osteomyelitis-Behandlung (37, 77, 127, 128).

Taurolin befindet sich schon einige Jahre in experimenteller und

klinischer Erprobung, und es gibt eine Vielzahl von Publikationen, die seine gute Wirksamkeit belegen sollen (33, 34, 91, 93, 94, 123, 124, 133, 134, 145-147, 162, 255-257, 268, 271). Dennoch - oder gerade deswegen - sei an dieser Stelle auf einige Unklarheiten in der Literatur hingewiesen, - unter kritischer Einbeziehung der eigenen tierexperimentellen Ergebnisse.

Die Wirkungsweise von Taurolidin ist bis heute nicht restlos geklärt. Browne et al.(31-34) beschreiben Taurolidin als eine nicht toxische, wasserlösliche Substanz, die als Formaldehyd-Carrier beim Kontakt mit Bakterien und ihren Toxinen (Exotoxine und Endotoxine) Formaldehyd bzw. Methylol-Gruppen auf diese überträgt (Abb.8). Nach ihrer Vorstellung liefert ein Molekül Taurolidin für die Reaktion mit den Mikroorganismen und Toxinen drei Methylol-Gruppen (34)(Abb.8). Nach Marti et al.(134) soll Formaldehyd dabei nie frei vorliegen. Diese Hypothesen wurden von Myers et al. (151, 152) nicht bestätigt. Sie fanden vielmehr, daß sich bei Taurolidin in wässriger Lösung ein Gleichgewicht einstellt, in dem freies Formaldehyd vorkommt (Abb.33). Nur eine kleine Fraktion existiert als Dimer. In ihren Untersuchungen war die antibakterielle Aktivität von Taurolin größer als die vergleichbarer Mengen von Formaldehyd. Sie erklären sich dies durch den großen Anteil von Hydroxymethyl-aurultam, in dem Formaldehyd "latent" vorhanden ist (Abb.33). Dieses Molekül soll noch reaktiver als freies Formaldehyd sein. Das Monomer Taurultam hatte bei ihren in vitro Untersuchungen nur eine geringe antibakterielle Aktivität (152). Bei Wesch et al.(268) findet sich allerdings ein Hinweis, daß der Taurultam-Ring im Serum enzymatisch geöffnet und eine weitere aktive Methylol-Gruppe verfügbar werden soll (Lo Gatto 1982). Es bliebe aber zu klären, ob dieser Mechanismus spezifisch an die Anwesenheit von Keimen gebunden ist. Erb et al.(58) kommen bezüglich des Gleichgewichts von Taurolidin in wässriger Lösung zum gleichen Ergebnis wie Myers et al.. Der Anteil des intakten Dimers Taurolidin beträgt bei ihnen ca. 2%. Sie betonen jedoch, daß freies Formaldehyd nur in weniger als 0,004% vorliegt, wobei sie sich auf eine Publikation von Knight et al.(116) berufen, die aber keine klare Beantwortung dieser Frage beinhaltet. Festzuhalten bleibt, daß bis heute keine exakten Untersuchungen über den Gehalt an

freiem Formaldehyd in wässriger Taurolidin-Lösung existieren. Es scheint jedoch bedeutungslos zu sein, ob sich die antibakterielle und antiendotoxische Wirkung von Taurolin nun durch freies oder latent - im Hydroxymethyl-aurultam - vorhandenes, noch reaktiveres Formaldehyd erklären läßt. Entscheidend ist vielmehr, daß Wirkmechanismus, Verhalten im Organismus und chemische Reaktionsweise von Taurolin mit den Eigenschaften einer wässrigen Formaldehyd-Lösung vergleichbar ist. Einmal wird diese Vorstellung durch die in vitro Untersuchungen von Myers und Allwood (151) untermauert. Sie fanden, daß die Reaktion von Taurolin mit Endotoxin ähnlich wie die Reaktion von Formaldehyd mit Endotoxin abläuft.

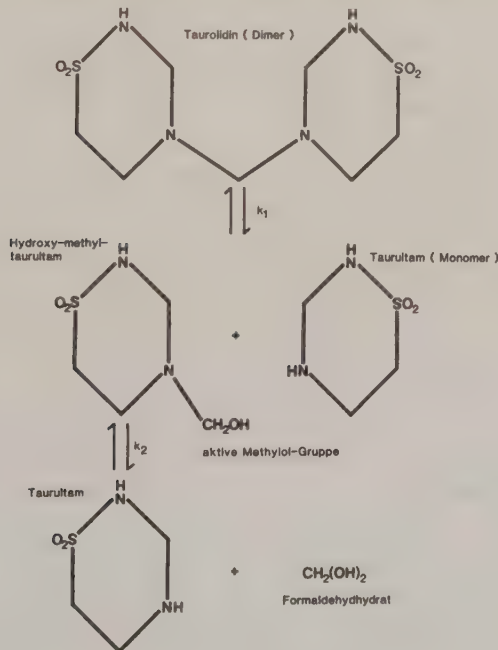


Abb.33 : Gleichgewicht von Taurolidin in wässriger Lösung (nach Myers et al.1980).

Zum anderen betonen Steinbach-Lebbin et al.(230), daß die vom Formaldehyd stammenden Methylol-Gruppen im Taurolidin in kurzer Zeit wie Formaldehyd (155) zu CO_2 oxidiert und ausgeatmet werden. Darüberhinaus gibt es einen chemischen Nachweis von in der Taurolidin-Lösung enthaltenem Formaldehyd : 1953 beschrieb Nash (153) einen Test, mit dem sich Formaldehyd rasch und sicher durch eine intensive Gelbfärbung bei Mischung mit Azetylazeton und Ammoniumsalz nachweisen läßt. Wicki und Pfirrmann (271) berichten nun, daß sich die Methylol-Gruppen des Taurolins mittels der Nash-Reagenz (Azetylazeton und Ammoniumsalz) nachweisen lassen :
" Taurolin zeigt dabei eine intensive "Nash-Reaktion". Wird Taurolin mit E.coli- Bakterien oder -Endotoxinen versetzt, so ist die "Nash-Reaktion" negativ. Die Methylol-Gruppe muß folglich irreversibel auf die Bakterien und Toxine fixiert worden sein"(271).

Folgende Frage ist bisher nicht ausreichend untersucht worden :
Kann der Wirkmechanismus von Taurolin als spezifisch für Bakterienzellwände angesehen werden ?

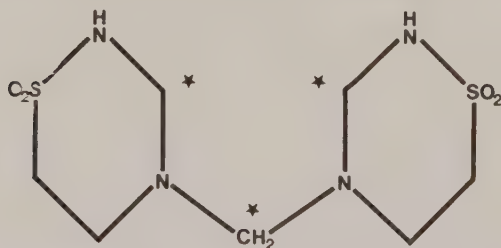
Browne et al.(31) meinen, daß beim Kontakt mit Bakterien freigesetztes Formaldehyd sich nicht in bedeutender Menge an tierisches Protein zu binden scheint. Sie folgern, daß es einen selektiven toxischen Effekt geben müsse, der wahrscheinlich darauf beruht, daß Taurin eine geringere Affinität als bakterielles Protein zu den Methylol-Gruppen hat, aber eine höhere als tierisches Protein (31). Diese Vermutungen sind bisher nicht bewiesen. Zu diesem Problem betrachte man noch einmal die Ergebnisse der mit alleiniger Taurolin-Therapie durchgeführten Versuchsreihe (Abb.14) :
Zur 24. Stunde nach Infizierung betrug die Letalität der Ratten von Kontrollgruppe A 30%. In der Gruppe B starb bis zu diesem Zeitpunkt nur ein Tier. Das ist nicht verwunderlich, da das Taurolin unmittelbar nach Instillation des Keimmaterials in die Bauchhöhle und somit an den Ort der sich entwickelnden Infektion gebracht wurde. Dadurch waren so optimale Voraussetzungen für eine gute Wirksamkeit gegeben, wie sie in der Klinik wohl kaum vorkommen dürften. In der Gruppe C war die Letalität schon auf 57% angestiegen. Geht man davon aus, daß Taurolin spezifisch wirkt, und daß am Ort der Infektion nach intravenöser Gabe nicht die gleich hohe Konzentration der wirksamen Taurolin-Komponenten

wie nach intraperitonealer Gabe vorliegen kann, hätte die Letalität der Gruppe C zumindest gleich - oder bei günstiger Wirkung kleiner - der Letalität der Kontrollgruppe A sein müssen. Sie war jedoch signifikant höher. Es hat den Anschein, als ob bei intravenöser Gabe irgendwelche Nebenwirkungen nicht nur einen möglichen therapeutischen Effekt zunichte machten, sondern auch die Überlebenschancen der Tiere wesentlich verschlechterten. Diese Tendenz sieht man bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Der initiale therapeutische Erfolg durch die intraperitoneale Gabe bei Gruppe B war schon in der 40. Stunde nicht mehr vorhanden. Vielleicht reichte durch die stetige Vermehrung überlebender Keime und die "Nachproduktion" von Endotoxinen die Taurolin-Dosis nicht mehr aus. Genauso denkbar wäre aber die Manifestation einer möglichen immunsuppressiven Nebenwirkung, die bei intraperitonealer Gabe später sichtbar wird als bei intravenöser Gabe. Eine Erklärung für den großen Letalitäts-Unterschied der Therapie-Gruppen B und C (in der 24. Stunde lag er bei 53%) könnte in einer unspezifischen Reaktion liegen. Es ist möglich, daß sich die reaktiven Komponenten von Taurolin am Ort der Verabreichung einen Reaktionspartner suchen, was bei intravenöser Gabe unter Umständen besonders nachteilig ist. Einen Hinweis dafür liefern Steinbach-Lebbin et al.(230) durch Blutspiegel-Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Taurolin (Abb.34) an gesunden Ratten. Sie fanden nach intravenöser Gabe von dreifach markiertem Taurolin (markiert sind hierbei die vom Formaldehyd stammenden C-Atome) innerhalb einer Stunde eine Spitzenkonzentration im Blut, die ca. zweieinhalb mal so hoch war wie nach intraperitonealer Gabe, während die Spitzenkonzentration des vierfach markierten Taurolins (markiert sind hierbei vom Taurinamid stammende C-Atome) nach intraperitonealer Gabe genauso hoch wie nach intravenöser Gabe war. Da zudem die Resorption von Taurolin am Peritoneum sehr schnell (Taurultam-Spitzenkonzentration nach zehn bis fünfzehn Minuten) erfolgt (117), und sich dabei die Pharmakokinetik von Taurolin (bzw. Taurinamid und Formaldehyd) nach intraperitonealer Gabe nur unwesentlich von der nach intravenöser Gabe unterscheidet, kann gefolgert werden, daß ein großer Teil des radioaktiv markierten Formaldehyds nach intraperitonealer Gabe im Peritonealbereich reagiert haben und "hängengeblieben" sein muß. Eine Klärung dieser Frage können nur Verteilungsstudien bringen, die eine Bestimmung des radio-

aktiven Gehalts aller intraperitoneal gelegenen Organe einschließen.

Auch wenn man berücksichtigt, daß innerhalb kurzer Zeit nach intraperitonealer wie nach intravenöser Gabe von dreifach markiertem Taurolin der Blutspiegel gleichermaßen schnell sinkt (nach acht Stunden sind 63%, nach sechsundneunzig Stunden 75% der verabreichten Radioaktivität über Lunge, Niere und Darm ausgeschieden)(230), muß der Verbleib der restlichen Radioaktivität geklärt werden. Steinbach-Lebbin et al.(230) führten Plasmabindungsstudien durch und fanden keine Bindung von vierfach markiertem Taurolin an Bluteiweiß. Das ist leicht vorstellbar, da das markierte Taurinamid zum größeren Teil in den Aminosäurenstoffwechsel eingeschleust und zum kleineren Teil über die Nieren ausgeschieden wird.

An den Methylen-Gruppen mit ^{14}C markiertes Taurolidin.
Diese 3 C-Atome stammen vom Formaldehyd.



Am Taurinamid-Teil mit ^{14}C markiertes Taurolidin.

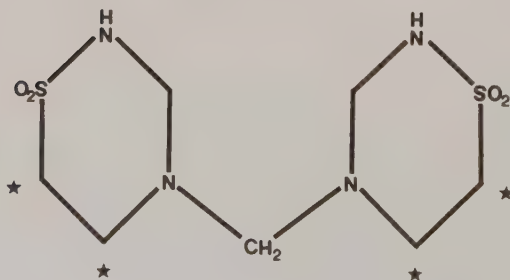


Abb.34 : ^{14}C markiertes Taurolidin (*) (nach Steinbach-Lebbin et al. 1982).

Plasmabindungsstudien mit der dreifach markierten Substanz erfolgten nicht. Jedoch berichten Waser et al.(263) über eine Plasmabindung des dreifach markierten Taurolins von 40%.

Bevor nicht Klarheit über das Schicksal der reaktiven Taurolin-Komponenten im Organismus gewonnen ist, muß die Möglichkeit einer unspezifischen Reaktion mit Bakterien und auch körpereigenen Eiweißstrukturen in Erwägung gezogen werden. Diese Reaktion könnte aufgrund einer, vom Formaldehyd bekannten, denaturierenden Wirkung zu "Fremdproteinen" führen, deren Eliminierung Aufgabe des RHS ist. Die Folge wäre bei einer schweren Infektion wie der Peritonitis eine zusätzliche Belastung des Immunsystems und damit verbunden eine eventuelle Verschlechterung der Abwehrlage des Organismus. Ebenso muß die Möglichkeit einer direkten Hemmung von phagozytierenden Zellen in Betracht gezogen werden. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang ein Befund von Steinbach-Lebbin et al.(230) : Sie fanden bei Ganztierautoradiographien von Mäusen eine deutlich stärkere Schwärzung der Leber nach Gabe von dreifach markiertem Taurolin als nach Gabe der vierfach markierten Substanz. Einen Hinweis für eine mögliche immunsuppressive Nebenwirkung von Taurolin gibt ein prospektiv randomisierter Vergleich von Antibiotika und Taurolin bei der Therapie der eitrigen Peritonitis (123) : Hierbei fanden Linder et al. in der Taurolin-Gruppe gehäuft postoperative Pneumonien, Wunddehiscenzen und Sekundärheilungen; sie führten dies allerdings auf eine zu geringe Tagesdosis von 5-10g Taurolidin zurück und erhöhten diese auf 15-20g (268), wobei sie betonten, daß die Wirkung von Taurolin am Bronchialbaum abgeklärt werden müsse (123). An dieser Stelle soll eine weitere Beobachtung von Steinbach-Lebbin et al.(230) erwähnt werden : Die genannten Autoren fanden beim Betrachten von Ganztierautoradiographien nach Gabe von dreifach markiertem Taurolin in der Lunge viele kleine, tiefschwarze Punkte, die als Bronchien identifiziert werden konnten, während nach Gabe der vierfach markierten Substanz die Lungen homogen radioaktiv markiert waren. Wenn man jetzt noch berücksichtigt, daß in Langzeit-Toxizitäts-Studien an Ratten (30) mit dem bezüglich des Wirkmechanismus ähnlichen Vorgänger des Taurolins - dem Noxythiolin - bei der Sektion fleckige Bronchopneumonien und unklare Schwellungen der Leber aufgefallen waren, kommt man zu dem Schluß,

daß eine nicht geklärte Anreicherung der Methylol-Gruppen bzw. des Formaldehyds in Leber und Lunge durchaus schädliche Wirkungen auf den Organismus haben könnte. Zu denken ist hier z.B. an den Hauptsitz des RHS in der Leber sowie an eine verminderte Phagozytoseleistung der Alveolarmakrophagen.

Es muß betont werden, daß die Vermutung einer möglichen Beeinträchtigung des Immunsystems durch Taurolin keineswegs bewiesen ist, - daß dieser Frage aber durch spezielle Untersuchungen nachgegangen werden sollte.

Vielleicht läßt sich die hohe Letalität von Gruppe C durch die beträchtliche parasymphotone Nebenwirkung von Taurolin bei intravenöser Injektion erklären; diese war durch Miosis, Speichel- und Tränenfluß leicht erkennbar und ließ sich bei allen intravenös behandelten Ratten in gleicher Ausprägung beobachten.

Mit der Begründung einer geringen Toxizität wird von einigen Autoren eine hochdosierte Taurolin-Therapie in Erwägung gezogen (33, 34, 36, 123). Die LD_{50} schwankt je nach Autor, Versuchstier und Applikation zwischen $>60\text{mg}$ und 4000mg/kg Körpergewicht (Tab.2 und 3). Auch wenn man in Kenntnis des zweifelhaften Wertes der LD_{50} -Ermittlung diesen Schwankungen keine besondere Bedeutung zumißt, kann man nicht akzeptieren, daß Browne et al.(33) die mittlere letale Dosis für Mäuse und Ratten mit 1500mg/kg Körpergewicht bei intraperitonealer Applikation angeben, während Browne et al.(32) in einer anderen Publikation über hervorragende therapeutische Erfolge mit zum Teil erheblich höheren Taurolidin-Dosen bei einer intraperitonealen Infektion der Maus berichten. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen: Sie infizierten zwanzig Mäuse pro Gruppe intraperitoneal mit 10ml/kg Körpergewicht Bakterien-Suspension, wobei $1\text{ml } 10^7$ Bacteroides-Keime enthielt. Sechzig Minuten nach Infizierung verabreichten sie den Mäusen eine Dosis von 3000mg/kg Körpergewicht Taurolidin intraperitoneal und wiederholten dies nach weiteren sechzig Minuten. Dabei senkten sie die Letalität gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Therapie von 100% auf 35% (32).

Das ungelöste Dosis-Problem zeigt sich aber auch auf andere Weise: Bühler et al.(36) weisen darauf hin, daß die Minimale Inhibitorische Konzentration für Taurolidin rund 1000-10000 mal höher als

für die meisten Antibiotika liegt. Nicht zuletzt deshalb zeichnet sich in der Klinik die Tendenz ab, in Zukunft immer höher zu dosieren. Eine klinische Arbeitsgruppe (255) verwendet z.B. in der Abdominalchirurgie schon eine Tagesdosis von bis zu vierzig Gramm. Es ist bisher aber keineswegs geklärt, ob die für einen sicheren therapeutischen Erfolg notwendig scheinende Taurolidin-Dosis ohne Gefahr ernsthafter Nebenwirkungen verabreicht werden kann.

Da auf die Möglichkeit einer Kombinationstherapie von Taurolidin und Antibiotika hingewiesen wird (123, 183), wurde eine solche an dem vorgestellten Peritonitis-Modell durchgeführt. Der Gedanke, daß im Sinne einer synergistischen Wirkung die Antibiotika die Keime töten, und das Taurolin die frei werdenden Endotoxine "entgiftet", scheint schlüssig zu sein. Es zeigte sich jedoch, daß der therapeutische Erfolg der gut ansprechenden Antibiotika-Kombination durch zusätzliche intravenöse Taurolin-Gabe nicht verbessert werden konnte. Eine alleinige Therapie mit Taurolin, wie sie vorgeschlagen (183) und auch schon durchgeführt wurde (146), ist zumindest bei schwereren Infektionen abzulehnen. Sie war in beiden Versuchsreihen nicht in der Lage, den Verlauf der Infektion günstig zu beeinflussen.

Browne et al.(33) erwähnten 1978, daß bei chronischen Toxizitäts-Studien an Ratten und Kaninchen milde Adhäsionen in der Peritonealhöhle nach wiederholter intraperitonealer Gabe von Taurolin aufgefallen waren. Dagegen berichten Leaper und Kaplun (122) sowie der Hersteller (75), daß Taurolin in der Lage sei, Adhäsionen zu verhindern oder zu vermindern. Moser und Marti (145, 146) sowie Bühler et al.(36) geben an, daß in der Taurolidin-Lösung Polyvinylpyrrolidon (PVP) mit dem Ziel enthalten sei, postoperative Bauchfelladhäsionen zu vermeiden (in 2%igem Taurolin : 5% PVP, mittleres Mol.gewicht : 12000). In den fünfziger Jahren wurde PVP von verschiedenen Autoren für den intraperitonealen Einsatz empfohlen (157, 249), weil man eine adhäsionsverhütende Wirkung des PVP beobachtet hatte. Jedoch haben Hugh und Ellis (107) in experimentellen Studien an Ratten mit 6%igem PVP (mittleres Mol.gewicht : 12600) zweifelsfrei nachgewiesen, daß PVP für diesen Zweck nicht nur völlig nutzlos ist, sondern sogar zu einer leichten Vermehrung von Adhäsionen führen kann. Wenn es überhaupt einen positiven Effekt

hätte, wäre dieser nur vorübergehend, da PVP sehr rasch aus dem Peritonealbereich entfernt wird (57).

In den eigenen tierexperimentellen Studien verursachte der intraperitoneale Einsatz von 2%igem Taurolin mit 5%igem PVP ein um 73% vermehrtes Auftreten von Fibrinbelägen. Auch wenn die Gefahr einer vermehrten Adhäsionsbildung nicht sicher zu beurteilen ist, da die bisher in der Klinik intraperitoneal applizierte Dosis bedeutend geringer als die in den tierexperimentellen Untersuchungen verwendete ist, scheint der Wert der intraperitonealen Anwendung von Taurolin aus drei Gründen eingeschränkt zu sein :

- a) Mit den im Taurolin enthaltenen Substanzen Hydroxymethyl-aurul-tam und Formaldehyd ist eine sehr reaktive Lösung gegeben, deren Spezifität hinsichtlich der Wirkungsweise nicht bewiesen ist. Es ist möglich, daß die hochdosierte Taurolidin-Lösung im Sinne einer chemischen Irritation auf das ohnehin durch die Infektion geschädigte Peritoneum gewirkt hat und für das vermehrte Auftreten von Fibrinbelägen verantwortlich war.
- b) Einige Patienten geben bei Instillation von 2%igem Taurolidin in die Bauchhöhle Schmerzen an (124).
- c) Die Zugabe von 5%igem PVP ist für einen therapeutischen oder prophylaktischen Zweck nutzlos, wenn nicht sogar schädlich (57, 107).

Es muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß beim derzeitigen Stand der Kenntnisse über Wirkung und Nebenwirkung von Taurolin gerade die Indikation für einen intravenösen Einsatz besonders zurückhaltend gestellt werden sollte.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die mancherorts spürbare, große Erwartungshaltung, mit Taurolin möglicherweise einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der bakteriellen Peritonitis erzielen zu können, einer kritischen Prüfung der bisher verfügbaren Literatur sowie einer sachlichen Beurteilung der eigenen experimentellen Ergebnisse nicht standhalten kann.

4. Schlußfolgerungen und Ausblick.

In den vorgestellten tierexperimentellen Untersuchungen waren Taurolin und einige intravenös anwendbare Immunglobulin-Präparate bei der Bekämpfung der bakteriellen diffusen Peritonitis relativ

wenig erfolgreich. Ob dies nur für das Tierexperiment - oder sogar nur für das verwendete Modell - gilt, wird sich in weiteren experimentellen und klinischen Studien zeigen müssen. Gegenwärtig setzt sich jedoch immer mehr die Ansicht durch, daß nur die Frühdiagnostik der Endotoxinämien bzw. Septikämien, die eine frühestmögliche und radikale Unterbrechung der Toxin- und Bakterieneinschwemmung in die Blutbahn durch einen operativen Eingriff zur Folge haben muß, einen weiteren Fortschritt für die Prognose der Peritonitis bringen kann (176). Als diagnostische Parameter haben sich in jüngster Zeit vor allem die Messung des als Opsonin bedeutsamen Glykoproteins Fibronektin (165, 184, 203, 252) und des Endotoxin-Spiegels mit dem Limulus-Test (23, 182) in den Vordergrund gestellt. Ihre Bedeutung wird allerdings auch schon wieder angezweifelt (108). Ferner scheint die Messung der Leukozyten-Elastase (50) eine verlässliche Methode zur Früherkennung septischer Komplikationen zu sein. Was die Zusatztherapie der Peritonitis betrifft, sollte man vielleicht versuchen, IgM-Präparate für einen intravenösen Gebrauch verträglich zu machen, oder wenigstens IgG-Lösungen mit IgM anzureichern, da die Bedeutung des IgM als "Antikörper der ersten Abwehr" vor allem bei Infektionen mit gramnegativen Keimen klar belegt ist. Ferner gibt es vielversprechende Ansätze hinsichtlich der Entwicklung von Hyperimmunsereen gegen gramnegative Bakterien (27, 28, 43, 66, 278, 279). Vielleicht werden in Zukunft monoklonale Antikörper einen entscheidenden Beitrag leisten können. Die Forschung wird in Zukunft vermehrt ihr Augenmerk auf eine Substitution aller, für die Erhaltung der Abwehr wichtigen Plasmaproteine richten. So wurde z.B. Fibronektin bei der Therapie der Sepsis schon erfolgreich eingesetzt. Die Entwicklung von Proteinase-Inhibitoren wird möglicherweise einmal prognostische Bedeutung erlangen. Solange es jedoch kein wirkungsvolles Therapie-Konzept, das auf Substitution möglichst aller Abwehr-Defizite ausgerichtet sein muß, gibt, wird die Berechtigung einer Substitution einzelner Plasma-Komponenten wie der Immunglobuline zumindest bei Risikopatienten erhalten bleiben.

V ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

An einem neu entwickelten Peritonitis-Modell wurde an Ratten die Wirkung verschiedener intravenös verabreichbarer Immunglobulin-Präparate und des intravenös applizierbaren und als Bauchspüllösung gebräuchlichen "Anti-Endotoxins" Taurolin im subletalen Bereich (Letalität der untherapierten Kontrollgruppe: 60-80%) sowie als Zusatztherapie zu einer Antibiotika-Kombination (Gentamycin + Piperacillin) im letalen Bereich (Letalität der untherapierten Kontrollgruppe: 100%) getestet. Hierbei wurden in verschiedenen Versuchsreihen die Letalitätsraten und die Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht ermittelt; diese erlauben durch die Erfassung der Zunahme des extravasalen Lungenwassers eine Aussage über das Ausmaß des sich bei der bakteriellen Peritonitis entwickelnden Lungenödems und stellen einen Hinweis für die mitverursachte Schädigung der Lunge durch bakterielle Endotoxine dar. Darüberhinaus wurde zu klären versucht, ob der IgG-Spiegel nicht therapierter Ratten bei der Infektion überlebenden Tieren nach einem mehrtägigen Krankheitsverlauf abgesunken ist, ob bei gesunden Ratten nach mehrtägiger intraperitonealer Immunglobulin-Gabe über das Peritoneum eine vollständige Resorption erfolgte, und inwieweit dem infizierten Ratten-Organismus angebotene humane IgG-Präparate katabolisiert wurden.

- 1) In den Versuchsreihen mit sublethaler Infektionsstärke lag die Letalität der jeweiligen - nicht therapierten - Kontrollgruppe bei 60-80%. Drei 7S-Ig-Präparate und das Plasmin gespaltene Immunglobulin konnten bei fünfmaliger intravenöser Therapie in einer Dosierung von 500mg/kg Körpergewicht/Tag die Letalität mit 13-17% nicht signifikant senken. Nur das Pepsin gespaltene Präparat erreichte in gleicher i.v. Dosierung mit 30% mehr überlebenden Ratten eine signifikante Letalitätsverminderung. In einer weiteren Versuchsreihe verschlechterte die intravenöse Gabe von Taurolin die Letalität um **24%** (7 Tiere) gegenüber der Kontrollgruppe.
- 2) Die intraperitoneale Gabe von zwei 7S-IgG (S-Sulfonierung-IgG, 42⁰/Ammonsulfat-IgG) sowie dem Pepsin gespaltenen Präparat konnte die Letalität um 27%, 37% bzw. 47% statistisch signifikant senken, während dies dem 7S-IgG(Dithiothreitol/Jodacetamid) und dem Plasmin gespaltenen Präparat nicht gelang. Die insgesamt günstigere Wirkung der i.p. gegenüber der i.v. Therapie wird auf die wesentlich höhere Konzentration spezifischer Antikörper am Ort der Infektion sowie den schnelleren Wirkungseintritt der ersten IgG-Gabe zurückgeführt. Das unterschiedliche Ergebnis der verschiedenen Präparate bei i.p. Gabe läßt sich durch ihre verschiedenen chemischen Modifikationen erklären, wobei die gute Wirksamkeit des Pepsin gespaltenen Präparats mit einer größeren Anzahl bivalenter Antigenbindungsstellen (bei gleicher Dosierung in Gramm) und der erhaltenen Fähigkeit der alternativen Komplementaktivierung in Zusammenhang gebracht werden muß. Die intraperitoneale Gabe von Taurolin war bezüglich einer Letalitätsverminderung erfolglos. Es ließ sich lediglich eine "letalitätsverzögernde" Wirkung um ein 8 Stunden-Intervall beobachten.
- 3) In zwei Versuchsreihen mit letaler Infektionsstärke lag die Letalität der jeweiligen Kontrollgruppen, die allein mit einer

Antibiotika-Kombination behandelt waren, bei 50%. Die zusätzliche intravenöse Gabe eines 7S-IgG(42⁵/Ammonsulfat), eines Plasmin sowie eines Pepsin gespaltenen Immunglobulin-Präparats erbrachte keine weitere Letalitätssenkung. Auch intravenös appliziertes Taurolin konnte die Überlebensrate der antibiotisch therapierten Ratten nicht weiter verbessern.

4) Mit Ausnahme eines 7S-IgG(Dithiothreitol/Jodacetamid) gelang es keinem Immunglobulin-Präparat, durch hochdosierten i.v. oder i.p. Einsatz in den Versuchsreihen mit subletaler Infektionsstärke die Lungenfeuchtgewichte signifikant zu senken. Auch in der Versuchsreihe mit letaler Infektionsstärke war kein Vorteil einer Zusatztherapie mit IgG bezüglich der Lungengewichte zu vermerken. Die Befunde sprechen gegen eine bedeutsame toxin-neutralisierende Wirkung der Immunglobuline. Im subletalen Bereich konnte die i.p. - aber nicht die i.v. - Therapie mit Taurolin die Lungengewichte von überlebenden wie gestorbenen Ratten senken, was für eine tatsächlich vorhandene anti-endotoxische Wirkung von Taurolin spricht. In der Versuchsreihe mit letaler Infektionsstärke war jedoch keine Wirkung von zusätzlich i.v. verabreichtem Taurolin zu erkennen.

5) Bei infizierten, nicht therapierten Ratten ist der IgG-Spiegel fünf Tage nach Infizierung auf 77% des Ausgangswerts abgesunken.

6) Bei gesunden Ratten ist nach fünftägiger i.p. IgG-Gabe von jeweils 500mg/kg Körpergewicht/Tag eine vollständige Resorption des humanen Immunglobulin-Präparats über das Peritoneum erfolgt.

7) Infizierte, überlebende Tiere hatten nach fünf Tagen ca. 25-75% einer Dosis von ca. 500mg/kg Körpergewicht katabolisiert. Diese Menge hätte wahrscheinlich zur bloßen IgG-Substitution gereicht.

Es wird ausführlich die Problematik der Peritonitis-Modelle angesprochen, die bei den eigenen tierexperimentellen Untersuchungen unterschiedlichen Therapie-Ergebnisse der verschiedenen Immunglobulin-Präparate zu erklären versucht, an verschiedener Stelle die Bedeutung der Gammaglobulin-Therapie für die Klinik diskutiert und eine Bestandsaufnahme der derzeitigen, im Tierexperiment und in der Klinik gewonnenen Erkenntnisse über Taurolin dargestellt.

VI LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRARD E., EYGONNET J.P., ESTENNE B. :
Die Bedeutung polyvalenter intravenöser Immunglobuline
bei der Behandlung schwerer Bauchfellinfektionen.
Europäischer Kongreß für Intensivpflege, Paris,
24. - 26. Januar 1980,
Sonderdruck der Rhone-Poulenc Pharma GmbH/Norderstedt.
2. ALEXANDER J.W., STINNETT J.D., OGLE C.K., OGLE J.D.,
MORRIS M.J. :
A comparison of immunologic profiles and their influence
on bacteremia in surgical patients with a high risk of
infection.
Surgery 86 (1979); 94-103.
3. ALPER C.A., ABRAMSON N., JOHNSTON R.B., JANDL J.H.,
ROSEN F.S. :
Increased susceptibility to infection associated with
abnormalities of complement-mediated functions and of
the third component of complement (C3).
New. Engl. J. Med. 282 (1970), 349-354.
4. ALPER C.A., COLTEN H.R., ROSEN F.S., RABSON A.R.,
MACNAB G.M., GEAR J.S.S. :
Homozygous deficiency of C3 in a patient with repeated
infections.
The Lancet Dec.2 (1972), 1179-1182.
5. ALPER C.A., BLOCH K.J., ROSEN F.S. :
Increased susceptibility to infection in a patient with
type 2 - essential hypercatabolism of C3.
New. Engl. J. Med. 288 (1973), 601-606.
6. ALTEMEIER W.A. :
The pathogenicity of the bacteria of appendicitis
peritonitis.
Surgery 11 (1942), 374-384.

7. AMIRAIAN K., LEIKHIM E.J. :
Interaction of fragment 3 of rabbit gammaglobulin and guinea-pig complement.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108 (1961), 454-457.
8. ARMSTRONG D. :
Opsonic activity in gram-negative sepsis.
Antibiotics Chemother., vol.21 (Karger,Basel 1976), 193-195.
9. AX W., KANZY E.-J., SEILER F.R. :
In vivo phagocytosis: Enhancement of bacterial clearance by native and enzyme-treated immunoglobulins.
Immunobiol. 159 (1981), 349-365.
10. BALIS J.U., GERBER L.I., RAPPAPORT E.S., NEVILLE W.E. :
Mechanisms of blood-vascular reactions of the primate lung to acute endotoxemia.
Experimental and Molecular Pathology 21 (1974), 123-137.
11. BARANDUN S. :
Die Gammaglobulintherapie. Chemische, immunologische und klinische Grundlagen.
Karger, Basel/New York (1964), 26-36.
12. BARANDUN S., KISTLER P., JEUNET F., ISLIKER H. :
Intravenous administration of human gammaglobulin.
Vox Sang. 7 (1962), 157-174.
13. BARANDUN S., SKVARIL F., MORELL A. :
Prophylaxe und Therapie mit Gammaglobulin. Allgemeine Charakterisierung und klinische Anwendung von Gammaglobulin-Präparaten.
Schweiz. med. Wschr. 106 (1976), 533-542.
14. BARANDUN S., SKVARIL F., MORELL A. :
Prophylaxe und Therapie mit Gammaglobulin. Teil 2.
Schweiz. med. Wschr. 106 (1976), 580-586.
15. BARANDUN S., MORELL A., SKVARIL F. :
Clinical experiences with immunoglobulin for intravenous use.

Published in "Immunoglobulins: Characteristics and uses of intravenous Preparations", 31-35.

Edited by Alving B.M., Finlayson J.S.

Proceedings of a workshop, October 30-31, 1979.

National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.

DHHS Publication No. (FDA)-80-9005.

16. BARANDUN S., CASTEL V., MAKULA M.F., MORELL A., PLAN R., SKVARIL F. :
Clinical tolerance and catabolism of plasmin-treated gammaglobulin for intravenous application
Vox Sang. 28 (1975), 157-175.
17. BARTLETT J.G., ONDERDONK A.B., LOUIE T., KASPER D.L., GORBACH S.L. :
Lessons from an animal model of intra-abdominal sepsis.
Arch. Surg. 113 (1978), 853-857.
18. BARY V. S., WITTE J., WIRSCHING R. :
Operationstaktik und -technik bei Peritonitis nach Eingriffen an Dünn- und Dickdarm.
Langenbecks Arch. Chir. 352 (1980), 317-320.
19. BASS R., GÜNZEL P., HENSCHLER D., KÖNIG J., LORKE D., NEUBERT D., SCHÜTZ E., SCHUPPAN D., ZBINDEN G. :
LD₅₀ im Vergleich zur akuten Toxizität. Eine kritische Einschätzung der gegenwärtig üblichen Methodik.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 33 (1983), 81-83.
20. BAUER H.W., BERTLING J., ROMEN W. :
In vivo-Studie zur Wirksamkeit der i.v. Immunglobulin-Therapie.
Fortschr. Med. 97.Jg., 10 (1979), 475-478.
21. BECK O.E., KAISER P.E. :
Distribution of human IgG subclasses in commercial intravenous immunoglobulin preparations.
Vox Sang. 41 (1981), 79-84.
22. BEGER H.G., KRAAS E., BITTNER R. :
Endotoxinschock: Erkennung und Behandlung.
Langenbecks Arch. Chir. 352 (1980), 307-310.

23. BEGER H.G., GÜGLER H., MARZINZIG E. :
Untersuchungen zur klinischen Wertigkeit des Endo-
toxinnachweises bei Peritonitis.
Langenbecks Arch. Chir., Chirurgisches Forum '81 für
experimentelle und klinische Forschung (1981), 39-44.
24. BENACERRAF B., UNANUE E.R. :
Immunologie.
W. de Gruyter, Berlin/New York (1982), 197-216.
25. BEYER A., JENSEN U. :
Sepsis und ARDS.
Schriftenreihe INA, Band 37, Hrsg. Lawin P., Peter K.,
Hartenauer U.: Infektion - Sepsis - Peritonitis.
Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1982), 66-80.
26. BLÄKER F., HELLWEGE H.H., MAI K. :
Plasma-Elimination intravenös verträglicher menschlicher
Immunglobuline bei Patienten mit humoralen Immundefekten.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 1151-1156.
27. BRAUDE A.I., ZIEGLER E.J., DOUGLAS H., McCUTCHAN J.A. :
Antibody to cell wall glycolipid of gram-negative bacteria:
Induction of immunity to bacteremia and endotoxemia.
J. Infect. Dis. 136 (1977), suppl. 167-173.
28. BRAUDE A.J., ZIEGLER E.J., McCUTCHAN J.A. :
Antiserum treatment of gram-negative bacteremia.
Schweiz. med. Wschr. 108 (1978), 1872-1876.
29. BROWNE M.K., LESLIE G.B. :
Animal models of peritonitis.
Surgery, Gynecology & Obstetrics 143 (1976), 738-740.
30. BROWNE M.K., STOLLER J.L. :
Intraperitoneal Noxythiolin in faecal peritonitis.
Brit. J. Surg. 57 (1970), 525-529.
31. BROWNE M.K., LESLIE G.B., PFIRRMANN R.W. :
Taurolin, a new chemotherapeutic agent.
J. Appl. Bacteriol. 41 (1976), 363-368.

32. BROWNE M.K., LESLIE G.B., PFIRRMANN R.W., BRODHAGE H. :
The in vitro and in vivo activity of Taurolin against
pathogenic organisms.
Surgery, Gynecology & Obstetrics 145 (1977), 842-846.
33. BROWNE M.K., MACKENZIE M., DOYLE P.J. :
A controlled trial of Taurolin in established bacterial
peritonitis.
Surgery, Gynecology & Obstetrics 146 (1978), 721-724.
34. BROWNE M.K. :
The treatment of peritonitis by an antiseptic - Taurolin.
Pharmatherapeutica 2 (1981), 517-522.
35. BROWNE M.K., LESLIE G.B., PFIRRMANN R.W. :
Comparison of Povidone-Iodine and Taurolin in experi-
mental peritonitis.
Veröffentlichung anlässlich des Internationalen Taurolin-
Symposiums in München am 22.Okt.1983 unter der Schirm-
herrschaft von Schweiberer L..
36. BÜHLER H.U., MILIC S., WICKI O. :
Neuartige chirurgische Spüllösung.
Helv. chir. Acta 45 (1978), 143-145.
37. BURRI C., LOB G. :
Taurolin-Gel in der Osteitis-Behandlung
Akt. Traumatol. 12 (1982), 159-165.
38. CAMERON H.S. :
Mouse protection with porcine gammaglobulin against
E. rhusiopathiae.
Cornell Vet. 37 (1947), 336.
39. CLEAVER C.L.T., HOPKINS A.D., KEE KWONG K.C.N.,
RAFTERY A.T. :
The effect of postoperative peritoneal lavage on sur-
vival, peritoneal wound healing and adhesion formation
following fecal peritonitis: an experimental study in
the rat.
Br. J. Surg. 61 (1974), 601-604.

40. CLOWES G.H.A., HIRSCH E., WILLIAMS L., KWASNIK E.,
O'DONNELL T.F., CUEVAS P., SAINI V.K., MORADI I.,
FARIZAN M., SARAVIS C., STONE M., KUFFLER J. :
Septic lung and shock lung in man.
Ann. Surg. 181 (1975), 681-692.
41. COALSON J.J., HINSHAW L.B., GUENTHER C.A., BERRELL E.L.,
GREENFIELD L.J. :
Pathophysiologic responses of the subhuman primate in
experimental septic shock.
Laboratory Investigation 32 (1975), 561-569.
42. DALHOFF A. :
The effect of immunglobulin G on bacterial membranes.
Manuskript des Autors erhältlich bei:
BAYER AG, Institute for Chemotherapy, P.O.Box 101709,
5600 Wuppertal-1, FRG (1983).
43. DAVIS C.E., BROWN K.R., DOUGLAS H., TATE W.J., BRAUDE A.I. :
Prevention of death from endotoxin with antisera:
1. The risk of fatal anaphylaxis to endotoxin.
J. Immunol. 102 (1969), 563-572.
44. DOLESCHEL W., VUKOVICH T., MAYR W.R. :
Biochemische Parameter bei intravenös applizierbaren
humanen Immunglobulinpräparaten.
Sonderdruck eines Vortrags, gehalten im Oktober 1980
in Homburg/Saar.
45. DRASAR B.S., HILL M.J. :
Human intestinal flora.
Academic Press, London/New York/San Francisco 1974,
3-43.
46. DUNN D.L., SIMMONS R.L. :
The meaning of research in experimental peritonitis.
Surgery 93 (1983), 471-474.
47. DUSWALD K.H., RING J., SCHILDBERG F.W., BRENDEN W. :
Verhalten von IgG, IgA und IgM bei aseptischen und
septischen postoperativen Verläufen.
Langenbecks Arch. Chir., Chirurgisches Forum '76 für
experimentelle und klinische Forschung (1976), 68-71.

48. DUSWALD K.H., MÜLLER K., SEIFERT J., RING J. :
Wirksamkeit von i.v. Gammaglobulin gegen bakterielle Infektionen chirurgischer Patienten. Ergebnisse einer kontrollierten, randomisierten klinischen Studie.
Münch. med. Wschr. 122 (1980), 832-836.
49. DUSWALD K.H., MÜLLER K., SEIFERT J., RING J. :
Wirkt i.v. Gammaglobulin gegen bakterielle Infektionen nach operativen Eingriffen ?
Langenbecks Arch. Chir., Chirurgisches Forum '80 für experimentelle und klinische Forschung (1980), 61-65.
50. DUSWALD K.H., JOCHUM M., FRITZ H. :
Neue Erkenntnisse zur Pathobiochemie der Sepsis nach abdominal-chirurgischen Operationen.
Langenbecks Arch. Chir., Chirurgisches Forum '82 für experimentelle und klinische Forschung (1982), 171-176.
51. ECKERT P., SCHNEIDER M., NABER M. :
Beitrag zur Effektivität der Immunglobuline bei der experimentellen Peritonitis.
Langenbecks Arch. Chir. 351 (1980), 63-68.
52. ECKERT P., BARBEY-SCHNEIDER M., SCHNEIDER R., SAUER-WEIN W. :
Therapie mit Immunglobulinen bei Risikopatienten. Beitrag zur frühen Relaparotomie.
Anaesthesist 31 (1982), 90-94.
53. EHLENBERGER A.G., NUSSENZWEIG V. :
The role of membrane receptors for C3b and C3d in phagocytosis.
J. Exp. Med. 145 (1977), 357-371.
54. EIBL M., FRIERS G. :
Hemmung der Opsonierung von E.coli durch enzymatisch gespaltene Gammaglobuline.
Wien. klin. Wschr. 90 (1978), 717-721.
55. EIBL M. :
Opsonierende Faktoren bei septischen Prozessen.
Schriftenreihe INA, Band 37, Hrsg. Lawin P., Peter K., Hartenauer U. : Infektion - Sepsis - Peritonitis.
Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1982), 263-268.

56. EISELE R. :
Indikation, Technik und klinische Erfahrungen mit der postoperativen Dauerspülung bei Peritonitis. Schriftenreihe INA, Band 37, Hrsg. Lawin P., Peter K., Hartenauer U. : Infektion - Sepsis - Peritonitis. Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1982), 108-121.
57. ELLIS H. :
The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Surgery, Gynecology & Obstetrics 133 (1971), 497-511.
58. ERB F., FEBVAY N., IMBENOTTE M. :
Structural investigation of a new organic antiseptic: Taurolidine. Talanta 29 (1982), 953-958.
59. ESSER G., RAPPEN H.H. :
Über die Effektivität von Spüldrainagen bei diffuser bakterieller Peritonitis. Langenbecks Arch. Chir. 352 (1980), 322.
60. FATEH-MOGHADAM A., BESINGER U., GEURSEN R.G. :
Ein klinisches Modell zur Regulation der humoralen Immunantwort. Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr. 9, (Karger, Basel 1982), 69-79.
61. FEARON D.T., RUDDY S., SCHUR P., McCABE W.R. :
Activation of the properdin pathway of complement in patients with gram-negative bacteremia. New Engl. J. Med. 292 (1975), 937-940.
62. FEARON D.T., AUSTEN K.F. :
The alternative pathway of complement - A system for host resistance to microbial infection. New Engl. J. Med. 303 (1980), 259-263.
63. FINE D.P. :
Activation of the classic and alternate complement pathways by endotoxin. J. Immunol. 112 (1974), 763-769.

64. FINE D.P. :
Complement and infectious diseases.
CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida (1981), 1-53.
65. FINEGOLD S.M., BARTLETT J.G., CHOW A.W., FLORA D.J.,
GORBACH S.L., HARDER E.J., TALLY F.P. :
Management of anaerobic infections.
Annals of Internal Medicine 83 (1975), 375-389.
66. FISHER M.W. :
A polyvalent human gammaglobuline immune to *Pseudomonas aeruginosa*: Passive protection of mice against lethal infection.
J. Infect. Dis. 136 (1977), suppl. 181-185.
67. FISHER G.W., HUNTER K.W., WILSON S.R. :
Modified human immune serum globulin for intravenous administration: In vitro opsonic activity and in vivo protection against group B streptococcal disease in suckling rats.
Acta Paediatr. Scand. 71 (1982), 639-644.
68. FISHER M.W., MANNING M.C. :
The specific antibody nature of the therapeutic action of gamma globulin in experimental bacterial infections in mice.
Antibiotics Annual (1957-1958), 572-576.
69. FISHER M.W. :
Synergism between human gamma globulin and Chloramphenicol in the treatment of experimental bacterial infections.
Antibiotics and Chemotherapy 7 (1957), 315-321.
70. FORSGREN A., QUIE P.G. :
Influence of the alternate complement pathway on opsonization of several bacterial species.
Infect. Immunity 10 (1974), 402-404.
71. FROMKES J.J., THOMAS F.B., KRAUT E.H. :
Activation of the alternative complement pathway in ascitic fluid during spontaneous bacterial peritonitis.
J. Clin. Gastroenterol. 4 (1982), 347-350.

72. FROMMHAGEN L.H., FUDENBERG H. :
The role of aggregated gamma-globulins in the anti-complementary activity of human and animal sera.
J. Immunol. 89 (1962), 336-343.
73. FUJITA T., TAKIUCHI M., IIDA K., NAGAKI K., INAI S. :
The activation mechanism of the alternative pathway of the human complement system by the immune precipitate formed with F(ab)₂ of rabbit IgG antibody: The generation of C3- and C5-cleaving enzymes on the immune precipitate.
Immunochemistry 14 (1977), 25-30.
74. FULLER J.M., KEYSER J.W. :
Serum immunoglobulins after surgical operation.
Clinical Chemistry 21 (1975), 667-671.
75. GEISTLICH-PHARMA, WOLHUSEN (SCHWEIZ) :
Mittel zur Verhinderung oder Verringerung von Adhäsionsbildungen oder zur Beseitigung oder Auflösung vorhandener Adhäsionen bei Körpergeweben.
Offenlegungsschrift 3017711 beim Dt. Patentamt (1980).
76. GEISTLICH-PHARMA, WOLHUSEN (SCHWEIZ) :
Novel Perhydro-1,2,4-Thiadiazine Dioxides-(1,1), their preparation and compositions containing them.
Patent Specification L124,285. Brit. Patentamt (1968).
77. GEISTLICH-PHARMA, WOLHUSEN (SCHWEIZ) :
Blasenspüllösung Taurolin-U.
Taurolin News (1979), Informationsbroschüre erhältlich bei Geistlich-Pharma Wolhusen.
78. GEURSEN R.G., KROH U., KRUMP W., SCHARFE B. :
Ursachen von Nebenwirkungen bei der Anwendung von intravenös applizierbaren Immunglobulinen.
Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr. 9 (Karger, Basel 1982), 95-114.
79. GEWURZ H., SHIN H.S., MERGENHAGEN S.E. :
Interactions of the complement system with endotoxic lipopolysaccharide: Consumption of each of the six terminal complement components.
J. exp. Med. 128 (1968), 1049-1057.

80. GIERHAKE F.W., JOHANNSEN R., STÖCKER R., RICKMEYER L.,
EBERT K.P., MEYER-HOEPFEL W., MEYER-HOEPFEL I. :
Immunosuppressive Wirkungen bei Operationen und Möglich-
keiten ihrer Begrenzung.
Immunität und Infektion 3 (1975), 116-124.
81. GIERHAKE F.W. :
Immunglobuline in der operativen Medizin.
Immunität und Infektion 9 (1981), 162-169.
82. GÖRTZ G., HÄRING R. :
Die Peritonitis als Infektionsmodell. Experimentelle
Untersuchungen an einem Peritonitismodell am Kaninchen.
Veröffentlichung anlässlich des Internationalen Taurolin-
Symposiums in München am 22.Okt.1983 unter der Schirm-
herrschaft von Schweiberer L..
83. GÖRTZ G., HÄRING R., KOPPENSTEINER G., LEHNHARDT F.-J. :
Die Wirkung einer intraoperativen Bauchhöhlenwaschung
mit verschiedenen Antiseptika bei experimenteller
Peritonitis.
Langenbecks Arch. Chir., Chirurgisches Forum '82 für
experimentelle und klinische Forschung (1982), 177-183.
84. GÖRTZ G., HÄRING R., HENCKEL M., MEINHOLD H. :
Die Schilddrüsenfunktion nach Peritoneallavage mit
PVP-Jodlösung bei diffuser Peritonitis.
Zbl. Chirurgie 109 (1984), 219-230.
85. GÖTZE O., MÜLLER-EBERHARD H.J. :
The C3-activator system: An alternate pathway of com-
plement activation.
J. exp. Med. 134 (1971), suppl. 90-108.
86. GORMUS B.J., CRANDALL R.B., SHANDS J.W. :
Endotoxin-stimulated spleen cells: Mitogenesis, the
occurrence of the C3 receptor, and the production of
immunoglobulin.
J. Immunol. 112 (1974), 770-775.

87. GRONSKI P., HOFSTAETTER T., KANZY E.-J., LÜBEN G.,
SEILER F.R. :
Die S-Sulfonierung als reversible chemische Modifikation von Immunglobulinen.
Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr. 9 (Karger, Basel 1982), 115-125.
88. GRONSKI P., SEILER F.R. :
Spezifische Serumtherapie gestern und heute von Antikörper-Präparaten. Teil 1: Der Weg zur therapeutischen Anwendung.
Fortschr. Med. 101 (1983), 103-106.
89. GRONSKI P., SEILER F.R. :
Spezifische Serumtherapie gestern und heute. Teil 2: Die intravenöse Verwendung unterschiedlich hergestellter Antikörper-Präparate.
Fortschr. Med. 101 (1983), 199-205.
90. GUTHY E., PICHLMAYR R., LEHR L., PAHLOW J. :
Die offene Peritonealspülung zur Behandlung der schweren Peritonitis.
Langenbecks Arch. Chir. 352 (1980), 323.
91. HALSALL A.K., MONTAGUE-BROWN H., EDWARDS M.G., PRASAD N.,
WELSH C.L., MAZUMDER H.C., JONES R.P., O'CALLAGHAN D.J.,
HALL R. :
Reduction of wound sepsis after appendicitis: a report of a double-blind trial of taurolin wound irrigation after appendicectomy.
Pharmatherapeutica 2 (1981), 673-677.
92. HARANAKA K., SUGANE K., MASHIMO K. :
Combination therapy of anti-endotoxin antibody and Gentamycin in the immunosuppressed mice with Pseudomonas aeruginosa infection.
Japan. J. Exp. Med. 45 (1975), 207-213.
93. HARING J., MAAMER M. :
Behandlung des experimentellen Endotoxinschocks mit Taurolidin.
Veröffentlichung anlässlich des Internationalen Taurolin-Symposiums in München am 22.Okt.1983 unter der Schirmherrschaft von Schweiberer L..

94. HAY J.-M. :
Behandlung schwerer Peritonitis und Darmnekrosen mit
Taurolidin. Multizentrische, randomisierte Ver-
gleichsstudie (200 Patienten). Vorläufige Ergebnisse
bei 84 Patienten.
Vortrag anlässlich des Internationalen Taurolin-Symposiums
in München am 22.Okt.1983 unter der Schirmherrschaft von
Schweiberer L..
95. HEI J. :
Response of polymorphonuclear leucocytes to particles
opsonized with IgG or C3b.
Monogr. Allergy 17 (Karger, Basel 1981), 92-111.
96. HENSON P.M., SPIEGELBERG H.L. :
Release of serotonin from human platelets induced by
aggregated immunoglobulins of different classes and
subclasses.
J. Clin. Invest. 52 (1973), 1282-1288.
97. HENSON P.M. :
The adherence of leucocytes and platelets induced by
fixed IgG antibody or complement.
Immunology 16 (1969), 107-121.
98. HERFARTH C., HEIL T. :
Therapeutische Richtlinien bei postoperativer Peri-
tonitis und Reintervention (Antibiotika, Drainage,
Spülung).
Langenbecks Arch. Chir. 352 (1980), 301-306.
99. HILL M.J., DRASAR B.S. :
The normal colonic bacterial flora.
Gut 16 (1975), 318-323.
100. HITE K.E., LOCKE M., HESSELTINE H.C. :
Synergism in experimental infections with nonsporu-
lating anaerobic bacteria.
J. Inf. Dis. 84 (1949), 1-9.

101. HOFSTAETTER T., GRONSKI P., KANZY E.-J.,
SCHORLEMMER H.-U., SEILER F.R. :
Effektorfunktionen von Venimmun.
Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr. 9 (Karger,
Basel 1982), 126-140.
102. HOLPER J.C., RICKHER C.J., SYLVESTER J.C. :
Ristocetin: Effect of gamma globulin on in vivo
activity.
Antibiotics Annual (1957-1958), 577-580.
103. HOOK W.A., SIRAGANIAN R.P., WAHL S.M. :
Complement-induced histamine release from human
basophils. 1. Generation of activity in human serum.
J. Immunol. 114 (1975), 1185-1190.
104. HORWITZ M.A. :
The roles of the Fc and C3 receptors in the phago-
cytosis and killing of bacteria by human phagocytes.
J. Retic. Soc. 28 (1980), suppl. 17-26.
105. HORWITZ M.A., SILVERSTEIN S.C. :
Influence of the E.coli capsule on complement fixation
and on phagocytosis and killing by human phagocytes.
J. Clin. Invest. 65 (1980), 82-94.
106. HUBER H., POLLEY M.J., LINSKOTT W.D., MÜLLER-EBERHARD H.J. :
Human monocytes: Distinct receptor sites for the third
component of complement and for immunoglobulin G.
Science 162 (1968), 1281-1283.
107. HUGH T.B., ELLIS H. :
Postoperative abdominal adhesions. An experimental study
of the value of polyvinylpyrrolidone in prophylaxis.
Brit. J. Surg. 51 (1964), 381-382.
108. HUNDELSHAUSEN v. B., TEMPEL G., JELEN-ESSELBORN S.,
SCHNECK H.J., STEMBERGER A., BLÜMEL G. :
Endotoxin und Blutgerinnung bei Patienten mit hämorrhagisch-
traumatischem und bacterio-toxischem Schock.
Hefte zur Unfallheilkunde, Heft 156 (Springer-Verlag
Berlin/Heidelberg 1983), 389-395.

109. JACOB H.S. :
Role of complement and granulocytes in septic shock.
Schriftenreihe INA, Band 37, Hrsg. Lawin P., Peter K.,
Hartenauer U. : Infektion - Sepsis - Peritonitis.
Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1982), 223-231.
110. JANEWAY C.A., MERLER E., ROSEN F.S., SALMON S., CRAIN J.D. :
Intravenous gamma globulin. Metabolism of gamma globulin
fragments in normal and agammaglobulinemic persons.
New Engl. J. Med. 278 (1968), 919-923.
111. JOCHIM M., WITTE J., DUSWALD H., NEUMANN S., FRITZ H. :
Plasmaproteine in der Sepsis.
Schriftenreihe INA, Band 37, Hrsg. Lawin P., Peter K.,
Hartenauer U. : Infektion - Sepsis - Peritonitis.
Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1982),
253-263.
112. JOHANNSEN R., ENDERS B., SEILER F.R. :
Hemolytic and lympholytic properties of F(ab)₂-fragments
of antibodies: activation of complement via the alter-
nate pathway.
Z.Immun.-Forsch. 153 (1977), 313-314.
113. JOHANNSEN R., KANZY E.-J., SEILER F.R. :
Involvement of the alternative pathway of complement
activation as a function of antibody concentration in
hemolytic and lympholytic systems.
Immunobiology 157 (1980), 231.
114. KELLER P., REDING R. :
Wert der Immunglobulinbestimmungen bei diffuser
Peritonitis.
Zbl. Chirurgie 106 (1981), 1152-1159.
115. KIRSCHNER M. :
Die Behandlung der akuten eitrigen freien Bauchfell-
entzündung.
Langenbecks Arch. Chir. 76 (1926), 253-308.

116. KNIGHT B.I., SKELLERN G.G., BROWNE M.K.,
PFIRRMANN R.W. :
The characterisation and quantitation by high-
performance liquid chromatography of the metabolites
of Taurolin.
Br. J. clin. Pharmac. 12 (1981), 439-440.
117. KNIGHT B.I., SKELLERN G.G., BROWNE M.K.,
PFIRRMANN R.W. :
Peritoneal absorption of the antibacterial and
antiendotoxin Taurolin in peritonitis.
Br. J. clin. Pharmac. 12 (1981), 695-699.
118. KNOUF E.G. :
The combined use of gamma globulin and Chloramphenicol
in the treatment of refractory infections.
Antibiotics Annual (1957-1958), 585-592.
119. KOCH B., SCHWEIBERER L. :
Pro und Kontra der postoperativen peritonealen
Dauerspülung.
Schriftenreihe INA, Band 37, Hrsg. Lawin P., Peter K.,
Hartenauer U. : Infektion - Sepsis - Peritonitis.
Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1982), 123-135.
120. KUIJZER P.J., KOOTSTRA G., KROM R.A., WOUTERS D.B. :
Die halboffene Behandlung der eitrigen Peritonitis.
Langenbecks Arch. Chir. 352 (1980), 322.
121. LALLY K.P., NICHOLS R.L. :
Various intraperitoneal irrigation solutions in
treating experimental fecal peritonitis.
Southern Medical Journal 74 (1981), 789-791, 798.
122. LEAPER D.J., KAPLUN A. :
Prevention of peritoneal adhesions after thermal
injury using the formaldehyde carriers noxythiolin
and taurolin.
Gut 23 (1982), A901.

123. LINDER M.M., OTT W., WESCH G. :
Die antibakterielle Behandlung der eitrigen Peritonitis:
Prospektiver randomisierter Vergleich von Antibiotika
mit dem neuen Chemotherapeutikum und Antiendotoxin Taurolin.
Langenbecks Arch. Chir., Chirurgisches Forum '80 für
experimentelle und klinische Forschung (1980), 67-71.
124. LINDER M.M., OTT W., WESCH G., WICKI O., MARTI M.C.,
MOSER G. :
Die Behandlung der eitrigen Bauchfellentzündung.
Langenbecks Arch. Chir. 353 (1981), 241-250.
125. LINDQUIST L., JARSTRAND C., LUNDBERGH P. :
Granulocytic function after administration of pepsin
treated human gammaglobulin.
Infection 6 (1978), 248-251.
126. LINDQUIST L., LUNDBERGH P., MAASING R. :
Pepsin-treated human gamma globulin in bacterial in-
fections. A randomized study in patients with septi-
cemia and pneumonia.
Vox Sang. 40 (1981), 329-337.
127. LOB G., BURRI C. :
Posttraumatic and orthopaedic infections.
Proceedings of a symposium held in Amsterdam on
October 16th (1982), Excerpta Medica Amsterdam, 133-146:
"Progress in cemented total hip surgery and revision".
128. LOB G., BURRI C. :
Lokale Chemotherapie der Osteitis mit Taurolin-Gel 4%.
Fortschr. Med. 101 (1983), 88-93.
129. MANNING M.C., GAGLIARDI L.A., FISHER M.W. :
The therapeutic activity of gamma globulin - Chloramphenicol
combinations in mouse infections due to Salmonella,
Pneumococci, Escherichia coli, or Pasteurella.
Antibiotics Annual 1957-1958, 566-571.
130. MANTOVANI B., RABINOVITCH M., NUSSENZWEIG V. :
Phagocytosis of immune complexes by macrophages. Different
roles of the macrophage receptor sites for complement (C3)
and for immunoglobulin (IgG).
J. Exp. Med. 135 (1972), 780-792.

131. MANTOVANI B. :
Different roles of IgG and complement receptors in phagocytosis by polymorphonuclear leucocytes.
J. Immunol. 115 (1975), 15-17.
132. MANZ R. :
Das Verhalten der Gammaglobuline bei septischen Patienten einer Intensivstation.
Anaesthesist 24 (1975), 322-324.
133. MARTI M.C., MOSER G., WICKI O., LINDER M., DEL PONTE F. :
Administration intraveineuse et intrapéritonéale d'un antiseptique: 65 cas de péritonites diffuses traitées par du Taurolin.
Helv. chir. Acta 46 (1979), 755-758.
134. MARTI M.C., MOSER G., BORDIGONI P. :
Empyèmes pleuraux et Tauroflex. Etude d'un nouveau bactéricide.
Schweiz. med. Wschr. 108 (1978), 215-216.
135. MASUDA K., MAKULA M.F., OKUYAMA K., ISHIYAMA H., YASUDA J. :
Antibody spectrum and anticomplementary activity of a plasmin-treated human immunoglobulin preparation.
Vox Sang. 42 (1982), 8-15.
136. MASUHO Y., TOMIBE K., MATSUZAWA K., OHTSU A. :
Development of an intravenous gamma globulin with Fc activities.
Vox Sang. 32 (1977), 175-181.
137. McAVINCHEY D.J., McCOLLUM P.T., McELEARNEY N.G., MUNDINGER G., LYNCH G. :
Antiseptics in the treatment of bacterial peritonitis in rats.
Br. J. Surg. 70 (1983), 158-160.
138. MEDRANO J., CALPENA R., GRAU E., MUNOZ M. :
Kombinierte Ein- und Abflußkatheter als Spül-Saugdrainage.
Langenbecks Arch. Chir. 352 (1980), 323.

139. MENZEL J., JUNGFER H., GEMSA D. :
Amplification of the intracellular killing of
E.coli in human polymorphonuclear leucocytes by
complement. In:
Clinical aspects of the complement system.
Hrsg. Opferkuch W., Rother K., Schultz D.R..
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1978), 150.
140. MENZEL J., GEMSA D., TILL G. :
Die Rolle des Komplementsystems bei der Opsonierung,
Phagozytose und Abtötung pathogener Keime. In:
Immunglobulintherapie.
Hrsg. Deicher H., Stroeckmann I..
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1980), 12-21.
141. MESSMER K. :
Pathophysiologie des septischen Patienten.
Schriftenreihe INA, Band 37, Hrsg. Lawin P., Peter K.,
Hartenauer U. : Infektion - Sepsis - Peritonitis.
Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1982), 12-25.
142. MILIC S., WICKI O. :
Bauchtrauma und Sepsis.
Helv. chir. Acta 43 (1976), 707-708.
143. MORELL A., SKVARIL F., BARANDUN S. :
IgG-Subklassen der menschlichen Immunglobuline.
S.Karger, Basel (1975).
144. MORELL A., SCHÜRCH B., RYSER D., HOFER F., SKVARIL F.,
BARANDUN S. :
In vivo behaviour of gamma globulin preparations.
Vox Sang. 38 (1980), 272-283.
145. MOSER G., MARTI M.C. :
Péritonite stercorale.
J. Chir. (Paris), 115 (1978), 175-176.
146. MOSER G., MARTI M.C. :
A propos de 40 cas de péritonites traitées sans anti-
biotiques: Application intrapéritonéale et intraveineuse
de Tauroflex.
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis), 67(1978), 425-428.

147. MOSIMANN R., RUEGSEGGER C., PREITNER J., ROUGE J.E. :
Infektionsprophylaxe in der Dickdarmchirurgie:
Prospektive randomisierte Vergleichsstudie - Taurolin
gegen Antibiotika.
Vortrag anlässlich des Internationalen Taurolin-Symposiums
in München am 22.Okt.1983 unter der Schirmherrschaft von
Schweiberer L..
148. MÜLLER K.-M. :
Pathologisch-anatomische Organbefunde bei Sepsis.
Schriftenreihe INA, Band 37, Hrsg. Lawin P., Peter K.,
Hartenauer U. : Infektion - Sepsis - Peritonitis.
Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1982), 27-43.
149. MÜLLER-EBERHARD H.J. :
Komplement: Infektionsabwehr, Entzündung und Schock.
Schriftenreihe INA, Band 37, Hrsg. Lawin P., Peter K.,
Hartenauer U. : Infektion - Sepsis - Peritonitis.
Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1982), 1-11.
150. MÜLLER-EBERHARD H.J., SCHREIBER R.D. :
Molecular biology and chemistry of the alternative
pathway of complement.
Advances in Immunology 29 (1980), 1-53.
151. MYERS E., ALLWOOD M.C. :
The interaction between taurolin and endotoxin.
Microbios Letters 13 (1980), 141-147.
152. MYERS E., ALLWOOD M.C., GIDLEY M.J., SANDERS J.K.M. :
The relationship between structure and activity of
Taurolin.
J. Appl. Bacteriol. 48 (1980), 89-96.
153. NASH T. :
The colorimetric estimation of formaldehyde by means
of the Hantzsch reaction.
Biochemical J. 55 (1953), 416-421.
154. NATHAN C.F., MURRAY H.W., COHN Z.A. :
The macrophage as an effector cell.
New. Engl. J. Med. 303 (1980), 622-626.

155. NEELY W.B. :
The metabolic fate of formaldehyde-¹⁴C intraperitoneally administered to the rat.
Biochemical Pharmacology 13 (1964), 1137-1142.
156. NILSSON U.R. :
Complement activation in opsonisation.
Monogr. Allergy 17 (Karger, Basel 1981), 70-91.
157. OETTEL H., ROTHLÄNDER H., SCHULZE W. :
Bericht über ein neues Verfahren zur Verhütung von Bauchfellverwachsungen durch Kollidon.
Fortschr. d. Med. 72 (1954), 177-178.
158. ONDERDONK A.B., WEINSTEIN W.M., SULLIVAN N.M.,
BARTLETT J.G., GORBACH S.L. :
Experimental intra-abdominal abscesses in rats:
Quantitative bacteriology of infected animals.
Infect. Immun. 10 (1974), 1256-1259.
159. ONDERDONK A.B., BARTLETT J.G., LOUIE T.,
SULLIVAN-SEIGLER N., GORBACH S.L. :
Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscess.
Infect. Immun. 13 (1976), 22-26.
160. ONDERDONK A.B., KASPER D.L., CISNEROS R.L., BARTLETT J.G. :
The capsular polysaccharide of *Bacteroides fragilis* as
a virulence factor: Comparison of the pathogenic
potential of encapsulated and unencapsulated strains.
J. Infect. Dis. 136 (1977), 82-89.
161. PERRIN L.H., JOSEPH B.S., COOPER N.R., OLDSTONE M.B.A. :
Mechanism of injury of virus-infected cells by antiviral
antibody and complement: Participation of IgG, F(ab)₂,
and the alternative complement pathway.
J. Exp. Med. 143 (1976), 1027-1041.
162. PFIRRMANN R.W., LESLIE G.B. :
The anti-endotoxin activity of Taurolin in experimental
animals.
J. Appl. Bacteriol. 46 (1979), 97-102.

163. PFUELLER S.L., LÜSCHER E.F. :
The effects of aggregated immunoglobulins on human
blood platelets in relation to their complement-fixing
abilities.
J. Immunol. 109 (1972), 517-525.
164. PICKARD R.G. :
Treatment of peritonitis with per- and postoperative
irrigation of the peritoneal cavity with noxythiolin
solution.
Brit. J. Surg. 59 (1972), 642-648.
165. POTT G., LOHMANN J., ZÜNDORF P., GERLACH U. :
Vermindertes Fibronectin im Plasma bei Patienten mit
Sepsis und Schock.
Dtsch. med. Wschr. 106 (1981), 532-534.
166. PROBST M., FABIAN W. :
Die Frühtherapie mit Immunglobulinen nach großen
abdominalchirurgischen Eingriffen.
Langenbecks Arch. Chir. 351 (1980), 85-89.
167. RAMM B., HOFMANN G. :
Biomathematik und medizinische Statistik.
Enke Verlag Stuttgart (1976).
168. REDING R. :
Neue Aspekte der Peritonitisbehandlung.
Zbl. Gynäkol. 106 (1984), 289-300.
169. REEDY R.J., OSWALD E.J., WRIGHT W.W. :
The effect of gamma globulin and specific antiserum
combined with antibiotics in experimental infections
in mice.
Antibiotics Annual 1957-1958, 581-584.
170. REID K.B.M. :
Complement fixation by the F(ab)₂-fragment of pepsin-
treated rabbit antibody.
Immunology 20 (1971), 649-658.
171. RIESEN W. :
Struktur und biologische Eigenschaften von Immunglobu-
linen und Gammaglobulin-Präparaten.
Schweiz. med. Wschr. 110 (1980), 74-79.

172. RING J., DUSWALD K.H., SEIFERT J., BRENDDEL W. :
Immunologische Eigenschaften, Aggregatgehalt und
Halbwertszeit verschiedener i.v. Human-Gamma-Globulin-
Präparate.
Langenbecks Arch. Chir., Chirurgisches Forum '76 für
experimentelle und klinische Forschung (1976), 63-67.
173. RING J., DUSWALD K.H. :
Probleme der intravenösen Gammaglobulintherapie.
Klin. Wschr. 58 (1980), 797-809.
174. RING J., DUSWALD K.H. :
Elimination und Organverteilung von intravenös ver-
abreichtem Immunglobulin und Immunglobulinfragmenten. In:
Immunglobulintherapie.
Hrsg. Deicher H., Stroehmann I.,
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1980), 86-99.
175. RING J., DUSWALD K.H., BACHMANN T., SCHEEL v. J.,
STEPHAN W., BRENDDEL W. :
Elimination and organ distribution of intravenously
administered allogenic and xenogenic IgG modifications
(standard IgG, F(ab)₂-fragments and beta-propiolactone
treated IgG) in dogs.
Res. Exp. Med. 173 (1978), 209-218.
176. RITZ R. :
Septisch-toxischer Schock.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 1667-1672.
177. RÖMER J., MORGENTHALER J.-J., SCHERZ R., SKVARIL F. :
Characterization of various immunoglobulin preparations
for intravenous application. 1. Protein composition
and antibody content.
Vox Sang. 42 (1982), 62-73.
178. RONNEBERGER H., ZWISLER O. :
Behandlung und Prophylaxe der experimentellen Staphy-
lokokken-Nephritis des Kaninchens mit Gammaglobulin
und F(ab)₂-Fragmenten.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 29 (1979), 312-314.

179. RONNEBERGER H., ZWISLER O. :
Synergistische Wirkung von Immunglobulinen und
Antibiotika in experimentellen Infektionen.
Abstract PII 41 (1979), 85., Verh. 37. Tagung der
Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie.
180. RONNEBERGER H., ZWISLER O. :
Antibakterielle Wirkung von Immunglobulinen:
Schutzversuch.
Die Gelben Hefte XVII (1977), 17-21.
181. RONNEBERGER H., ZWISLER O. :
Wundstarrkrampfbehandlung mit enzymbehandelten spezi-
fischen Antikörpern (F(ab)₂-Fragment).
Med. Welt 28 (1977), 835-837.
182. ROTTER M. :
Mikrobiologische Diagnostik beim septischen Schock.
Hefte zur Unfallheilkunde, Heft 156 (Springer-Verlag
Berlin/Heidelberg 1983), 367-376.
183. RUEGSEGG C.H., MOSIMANN R. :
La Tauroline dans les infections intra-abdominales.
Helv. chir. Acta 45 (1978), 743-747.
184. SABA T.M., JAFFE E. :
Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein): Its synthesis
by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary
integrity after trauma as related to reticuloendothelial
function.
The American Journal of Medicine 68 (1980), 577-594.
185. SACHS L. :
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag
186. SANDBERG A.L., OSLER A.G. :
Dual pathways of complement interactions with guinea
pig immunoglobulins.
J. Immunol. 107 (1971), 1268-1273.

187. SANDBERG A.L., GÖTZE O., MÜLLER-EBERHARD H.J., OSLER A.G. :
Complement utilization by guinea pig gamma1 and gamma2
immunoglobulins through the C3 activator system.
J. Immunol. 107 (1971), 920-923.
188. SANDBERG A.L., OLIVEIRA B., OSLER A.G. :
Two complement interaction sites in guinea pig
immunoglobulins.
J. Immunol. 106 (1971), 282-285.
189. SCHNEIDER W., ZIEGLER G.B. :
Prophylaktischer und therapeutischer Einsatz von
Gammaglobulin.
diagnostik & intensivtherapie 9 (1976), 31-37.
190. SCHONHOLTZ G.J., BORGIA C.A., RITCHEY S.J. :
The combined use of gamma globulin and broad-spectrum
antibiotics in the treatment of osteomyelitis.
Antibiotics Annual 1958-1959, 635-642.
191. SCHÖRLEMMER H.U., BITTER-SUERMAN D., ALLISON A.C. :
Complement activation by the alternative pathway and
macrophage enzyme secretion in the pathogenesis of
chronic inflammation.
Immunology 32 (1977), 929-940.
192. SCHREIBER R.D., MORRISON D.C., PODACK E.R.,
MÜLLER-EBERHARD H.J. :
Bactericidal activity of the alternative complement
pathway generated from 11 isolated plasma proteins.
J. Exp. Med. 149 (1979), 870-882.
193. SCHREIBER R.D., PANGBURN M.K., MEDICUS R.G.,
MÜLLER-EBERHARD H.J. :
Raji cell injury and subsequent lysis by the purified
cytolytic alternative pathway of human complement.
Clin. Immunol. Immunopathol. 15 (1980), 384-396.
194. SCHULTE-WISSERMANN H., GARDILCIC S. :
Grundlagen zur Immuntherapie.
Klin. Pädiat. 193 (1981), 57-62.

195. SCHULTE-WISSERMANN H., SCHOFER O., DINKEL E. :
Die Therapie mit Gammaglobulin. Struktur, Wirkungsweise
und Einsatzmöglichkeiten intravenös applizierbarer
Gammaglobulinpräparate.
Immunität und Infektion 10 (1982), 98-109.
196. SCHUR P.H., BECKER E.L. :
Pepsin digestion of rabbit and sheep antibodies:
The effect on complement fixation.
J. Exp. Med. 118 (1963), 891-904.
197. SCHWANDER D., WEGMANN A. :
Substitutive Therapie durch intravenöse Infusionen von
Standard-Gammaglobulinen bei septischen Zuständen.
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973), 1184-1188.
198. SCHWICK H.G., BRÄUER H. :
Exempla immunologica. Bildatlas zu Antikörperreaktionen.
Hrsg. Behringwerke Frankfurt/M (1980), 49ff.
199. SCRIBNER D.J., FAHRNEY D. :
Neutrophil receptors for IgG and complement: Their
roles in the attachment and ingestion phases of
phagocytosis.
J. Immunol. 116 (1976), 892-897.
200. SEDLACEK H.H., SEILER F.R. :
Zur Frage der Pathogenität von Immunkomplexen und der
intravenösen klinischen Anwendung von IgG und enzymatisch
behandelten IgG-Präparationen.
Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr. 9 (Karger,
Basel 1982), 80-94.
201. SEIFERT J. :
Immunologische Laborbefunde - Ergebnisse der multizentri-
schen Studie.
Vortrag anlässlich des Symposions "Therapeutische Aspekte
bei diffuser fibrinös-eitriger Peritonitis" in München
am 24.März 1984.
202. SEIFERT J. :
Gammaglobulinpräparate - Unterschiede, Indikationen
und Nebenwirkungen.
Med. Mo. Pharm. 3 (1980), 329-334.

203. SEIFERT J., BÖNECKE S., NITSCHKE D. :
Prä- und postoperative Fibronectinkonzentrationen
im Serum bei Patienten mit schwerer Peritonitis im
Vergleich mit komplikationslosen postoperativen Verläufen.
Chirurg 55 (1984), 347-349.
204. SEIFERT J., DUSWALD K.H., RING J. :
Therapie mit Gammaglobulinen. Wann, womit, wieviel,
mit welchem Erfolg und mit welchem Risiko ?
Fortschr. Med. 98 (1980), 533-538.
205. SEIFERT J., DUSWALD K.H., BACHMANN P., RING J., STEPHAN W.,
BRENDL W. :
Organverteilung und Elimination von Gammaglobulinen ver-
schiedener Herstellung beim Hund. In :
Immunglobuline in Prophylaxe und Therapie, Hrsg. Spiess H.,
Deutsches Grünes Kreuz, Marburg (1977), 35-39.
206. SEILER F.R. :
Struktur und Funktion von Immunglobulinen.
Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr. 9 (Karger,
Basel 1982), 1-15.
207. SEILER F.R. :
Struktur und Wirkungsweise von Antikörpern.
Vortrag anlässlich des V. Interdisziplinären Forums der
Bundesärztekammer vom 14.-17. Jan. 1981.
208. SEILER F.R. :
Antikörper: Struktur, Funktion und medizinische
Bedeutung.
Die Gelben Hefte XXII (1982), 1-13.
209. SEILER F.R. :
Prophylaxe und Therapie mit Antikörpern. Teil 1:
Wissensstand über die Struktur der Immunglobuline.
Mk. Ärztl. Fortb. 31 (1981), 665-671.
210. SEILER F.R. :
Prophylaxe und Therapie mit Antikörpern. Teil 2:
Wirkungsweise der Immunglobuline.
Mk. Ärztl. Fortb. 31 (1981), 715-720.

211. SELLER F.R., KANZY E.-J., AX W., HOFSTAETTER T. :
Quality criteria for intravenous immunoglobulin preparations with emphasis on Fc-mediated functions and phagocytosis. From:
Immunoglobulins: Characteristics and uses of intravenous preparations. Edited by: Alving B.M., Finlayson J.S.
DHHS Publication No.(FDA)-80-9005 (1980), 207-216.
212. SGOURIS J.T. :
The preparation of plasmin treated immune serum globulin for intravenous use.
Vox Sang. 13 (1967), 71-84.
213. SHORT B.L., GARDINER W.M., WALKER R.I., FLETCHER J.R., ROGERS J.E. :
Rat intraperitoneal sepsis.- A clinically relevant model. Circulatory Shock 10 (1983), 351-359.
214. SINGH D.N., SHUKLA H.S., BHATNAGAR B.N.S., SEN P.C. :
Impaired phagocytosis in acute peritonitis.
Indian J. Med. Res. 75 (1982), 876-881.
215. SIRAGANIAN R.P., HOOK W.A. :
Complement-induced histamine release from human basophils. II. Mechanism of the histamine release reaction.
J. Immunol. 116 (1976), 639-646.
216. SISSONS J.G.P., COOPER N.R., OLDSTONE M.B.A. :
Alternative complement pathway-mediated lysis of measles virus infected cells: Induction by IgG antibody bound to individual viral glycoproteins and comparative efficacy of F(ab)₂ and Fab fragments.
J. Immunol. 123 (1979), 2144-2149.
217. SISSONS J.G.P., SCHREIBER R.D., PERRIN L.H., COOPER N.R., MÜLLER-EBERHARD H.J., OLDSTONE M.B.A. :
Lysis of measles virus-infected cells by the purified cytolytic alternative complement pathway and antibody.
J. Exp. Med. 150 (1979), 445-454.

218. SKVARIL F., BARANDUN S. :
In vitro characterisation of immunoglobulins. From:
Immunoglobulins: Characteristics and uses of intravenous
preparations. Edited by: Alving B.M., Finlayson J.S.
DHHS Publication No.(FDA)-80-9005 (1980), 201-206.
219. SKVARIL F., GOZZE I. :
Anticomplementary properties of plasmin-treated human G
immunoglobulin and its components.
Int. Archs. Allergy appl. Immun. 57 (1978), 375-378.
220. SKVARIL F., THEILKÄS L., PROBST M., MORELL A., BARANDUN S. :
IgG subclass composition and immunochemical characteristics
of plasmin-treated human gamma globulin.
Vox Sang. 30 (1976), 334-348.
221. SPIEGELBERG H.L., GÖTZE O. :
Conversion of C3 proactivator and activation of the
alternate pathway of complement activation by different
classes and subclasses of human immunoglobulins.
Fed. Proc., Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 31 (1972), 655.
222. SPIEGELBERG H.L. :
Biological activities of immunoglobulins of different
classes and subclasses. In:
Advances in Immunology. Edited by Dixon F.J., KUNKEL H.G.,
19 (1974), 259-294.
223. SPIEGELBERG H.L., WEIGLE W.O. :
Studies on the catabolism of gamma G subunits and chains.
J. Immunol. 95 (1966), 1034-1040.
224. SPIEGELBERG H.L., WEIGLE W.O. :
The catabolism of homologous and heterologous 7S gamma
globulin fragments.
J. Exp. Med. 121 (1965), 323-337.
225. STAUB N.C. :
Pulmonary edema.
Physiol. Rev. 54 (1974), 678-811.

226. STEELE E.J., CHAICUMPA W., ROWLEY D. :
Further evidence for cross-linking as a protective factor in experimental cholera: Properties of antibody fragments.
J. Infect. Dis. 132 (1975), 175-180.
227. STEELE E.J., REYNOLDS B.L., ROTHER U., ROWLEY D. :
The mechanism of complement fixation by rabbit F(ab)₂ :
Bactericidal activity of chelated serum and C4-deficient serum.
Immunochemistry 14 (1977), 681-686.
228. STEELE E.J., ROWLEY D. :
The mechanism of complement fixation by rabbit F(ab)₂ :
Properties of the bactericidal reaction.
Immunochemistry 14 (1977), 319-324.
229. STEELE N.P., MUNSON R.S., GRANOFF D.M., CUMMINS J.E.,
LEVINE R.P. :
Antibody-dependent alternative pathway killing of
Haemophilus influenzae type b.
Infect. Immun. 44 (1984), 452-458.
230. STEINBACH-LEBBIN C., GANZ A.J., CHANG A., WASER P.G. :
Über die Pharmakokinetik von Taurolin.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32 (1982), 1542-1546.
231. STEPHAN W. :
Intravenöse Immunglobuline, proteinchemische und immun-
biologische Charakterisierung der verschiedenen Prä-
parattypen. In:
Immunglobulintherapie.
Hrsg. Deicher H., Stroehmann I.,
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1980), 43-51.
232. STEPHAN W. :
Intravenöse Immunglobuline.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 30 (1980), 116-117.
233. STOSSEL T.P., FIELD R.J., GITLIN J.D., ALPER C.A.,
ROSEN F.S. :
The opsonic fragment of the third component of human
complement (C3).
J. Exp. Med. 141 (1975), 1329-1347.

234. STRIEBEL J.-P., REIBER M. :
Einfluß schwerer Infektionen auf die Plasmaspiegel von
IgG, IgM und IgA bei Intensivpatienten.
Krankenhausarzt 55 (1982), 492-500.
235. STÜBNER G. :
Einfluß von Immunglobulinpräparaten auf das Wachstum
gramnegativer Bakterien in vivo. In:
Immunglobulintherapie.
Hrsg. Deicher H., Stroehmann I.,
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1980), 22-29.
236. STÜBNER G. :
Bindung von Humanimmunglobulinen an Bakterien:
Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis.
diagnostik & intensivtherapie 9 (1978), 81-83.
237. STÜBNER G., DETHLEFSEN H., WITTMANN D.H. :
Verteilung von pepsinbehandeltem Human-Immunglobulin
im Serum und Peritonealexsudat bei diffuser Peritonitis.
Die Gelben Hefte XXI (1981), 21-25.
238. SINDERMAN R., GEWURZ H., MERGENHAGEN S.E. :
Interactions of the complement system with endotoxic
lipopolysaccharide: Generation of a factor chemotactic
for polymorphonuclear leucocytes.
J. Exp. Med. 128 (1968), 259-275.
239. TALLY F.P., GOLDIN B.R., JACOBUS N.V., GORBACH S.L. :
Superoxide dismutase in anaerobic bacteria of clinical
significance.
Infect. Immun. 16 (1977), 20-25.
240. TALLY F.P., STEWART P.R., SUTTER V.L., ROSENBLATT J.E. :
Oxygen tolerance of fresh clinical anaerobic bacteria.
J. Clin. Microbiol. 1 (1975), 161-164.
241. TALLY F.P. :
Determinants of virulence in anaerobic bacteria.
Microbiology (1979), 219-223.

242. TATA P.S., WERNER E. :
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage des passiven Schutzes durch intravenöse Immunglobulinpräparate.
I. Studie bei Mäusen mit subletaler Staphylokokkeninfektion.
Res. exp. Med. 164 (1974), 175-184.
243. TATA P.S., WERNER E. :
Über die passive Schutzwirkung von peptisch abgebauten und chemisch stabilisierten Immunglobulinen bei septisch verlaufenden Infektionen.
Mschr. Kinderheilk. 122 (1974), 502-503.
244. TEICHMANN W., EGGERT A., KIRSCHNER H., HERDEN H.N. :
Drainagelose Etappenlavage-therapie bei diffuser Peritonitis.
Schriftenreihe INA, Band 37, Hrsg. Lawin P., Peter K., Hartenauer U. : Infektion - Sepsis - Peritonitis.
Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1982).
245. TRAUTMANN M., BRÜCKNER O., HOFSTAETTER T., SEILER F.R., HAHN H. :
Schutzwirkung verschiedener Antikörperpräparationen bei einer experimentellen bakteriellen Sepsis.
Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr. 9 (Karger, Basel 1982), 155-165.
246. TREDE M., LINDER M.M., WESCH G. :
Die Indikation zur Relaparotomie bei postoperativer Peritonitis.
Langenbecks Arch. Chir. 352 (1980), 295-299.
247. TYMPNER K.-D. :
Die Opsonierung als Kriterium der Immunglobulin-G-Wirkung. In:
Immunglobulintherapie.
Hrsg. Deicher H., Stroehmann I.,
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1980), 52-58.
248. TYMPNER K.-D., KLOSE P.K., JANKA G., LIEGEL D. :
Einfluß intravenös verträglicher Immunglobuline auf die Phagozytose-Leistung der Granulozyten in vitro.
Münch. med. Wschr. 120 (1976), 251-252.

249. UPPLEGGER H. :
Die Verhütung von Bauchfelladhäsionen durch Kollidon.
Der Chirurg 27 (1956), 365-367.
250. URBASCHEK B. :
Zur Frage der pathogenetischen Bedeutung von Endotoxinen
bei Infektionen mit gramnegativen Bakterien.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 235 (1976), 26-35.
251. URBASCHEK B. :
Zur pathophysiologischen Bedeutung der Endotoxine.
Fortschr. Med. 93 (1975), 1067-1071.
252. VAHERI A. :
Fibronectin (cold-insoluble globulin): role in defence.
Schweiz. med. Wschr. 110 (1980), 1437-1440.
253. VANDENBRANDEN M., COEN DE J.L., JEENER R., KANAREK L.,
RUYSCHAERT J.M. :
Interactions of gamma-Immunoglobulins with lipid mono-
or bilayers and liposomes. Existence of two conformations
of gamma-Immunoglobulins of different hydrophobicities.
Molecular Immunology 18 (1981), 621-631.
254. VANDENBRANDEN M., KAYSER G., BANERJEE S., RUYSCHAERT J.M. :
Immunoglobulin-lipid interaction. A model membrane study.
Biochimica et Biophysica Acta 685 (1982), 177-181.
255. VANKEMMEL M., SCHERPEREEL P., LEROY B., BINOT D., KUHLE E.
Utilisation de la Taurolidine en chirurgie bilio-
pancréatique et digestive (292 cas).
Veröffentlichung anlässlich des Internationalen Taurolin-
Symposiums in München am 22.Okt.1983 unter der Schirm-
herrschaft von Schweiberer L..
256. VANKEMMEL M., SCHERPEREEL P., DUQUESNOY O., PFIRRMANN R.W.
Traitement anti-infectieux local et general par utilisation
d'un nouvel antiseptique en chirurgie bilio-pancréatique:
Un defi aux antibiotiques ?
Méd. Int. 14 (1979), 683-688.
257. VANKEMMEL M., SCHERPEREEL P., PFIRRMANN R.W. :
Infections bilio-pancréatiques sévères: utilisation
isolée, per et post-opératoire, d'un antiseptique par
voies locale et générale.
La Nouvelle Presse Médicale 7, no. 46 (1978), 4229.

258. VOLLERTHUN R., SEDLACEK H.H., RONNEBERGER H. :
Gewebeverteilung von nativem und enzymbehandeltem
Human-Immunglobulin.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 684-686.
259. WACHA H. :
Peritonitis.
Fortschr. Med. 101 (1983), 514-519.
260. WACHSMUTH W. :
Peritonitis.
Langenbecks Arch. Chir. 313 (1965), 146-169.
261. WAISBREN B.A. :
The treatment of bacterial infections with the
combination of antibiotics and gamma globulin.
Antibiotics and Chemotherapy 7 (1957), 322-333.
262. WALKER J.G., SISKIND G.W. :
Effect of antibody affinity upon its ability to
suppress antibody formation.
Immunology 14 (1968), 21-28.
263. WASER P.G., SIBLER E. :
Pharmakologie von Taurolin.
Vortrag anlässlich des Internationalen Taurolin-Symposiums
in München am 22.Okt.1983 unter der Schirmherrschaft von
Schweiberer L..
264. WEINSTEIN W.M., ONDERDONK A.B., BARTLETT J.G., GORBACH S.L. :
Experimental intra-abdominal abscesses in rats:
Development of an experimental model.
Infect. Immun. 10 (1974), 1250-1255.
265. WEINSTEIN W.M., ONDERDONK A.B., BARTLETT J.G., LOUIE T.J.,
GORBACH S.L. :
Antimicrobial therapy of experimental intraabdominal
sepsis.
J. Infect. Dis. 132 (1975), 282-286.

266. WEINSTEIN R.J., YOUNG L.S. :
Neutrophil function in gram-negative rod bacteremia.
The interaction between phagocytic cells, infecting
organisms, and humoral factors.
J. Clin. Invest. 58 (1976), 190-199.
267. WELLEK B., HAHN H., OPFERKUCH W. :
Quantitative contribution of IgG, IgM and C3 to
erythrophagocytosis and rosette formation by peritoneal
macrophages, and anti-opsonin activity of dextran
sulfate 500.
Eur. J. Immunol. 5 (1975), 378-381.
268. WESCH G., PETERMANN C., LINDER M.M. :
Medikamentöse Therapie der Peritonitis. 6 Jahre
Erfahrung mit dem Chemotherapeutikum und Anti-Endotoxin
Taurolin.
Fortschr. Med. 101 (1983), 545-550.
269. WESTPHAL O., JANN K., HIMMELSPACH K. :
Chemistry and immunochemistry of bacterial lipo-
polysaccharides as cell wall antigens and endotoxins.
Prog. Allergy 33 (Karger, Basel 1983), 9-39.
270. WICHTERMAN K.A., BAUE A.E., CHAUDRY I.H. :
Sepsis and septic shock. A review of laboratory models
and a proposal.
J. Surg. Res. 29 (1980), 189-201.
271. WICKI O., PFIRRMANN R.W. :
Taurolin bei Peritonitis. In:
Lokalbehandlung chirurgischer Infektionen. Aus:
Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie Bd. 12.
Hrsg. Burri C., Rüter A. (Hans Huber Verlag Bern,
Stuttgart, Wien 1979), 42-48.
272. WINKELSTEIN J.A., SHIN H.S. :
The role of immunoglobulin in the interaction of
pneumococci and the properdin pathway: Evidence for its
specifity and lack of requirement for the Fc portion of
the molecule.
J. Immunol. 112 (1974), 1635-1642.

273. WILLIAMS R.C., QUIE P.G. :
Opsonic activity of agammaglobulinemic human sera.
J. Immunol. 106 (1971), 51-55.
274. WIRSING C.H., FINGER H., JANSEN P., TROBISCH H. :
Gehalt an spezifischen Antikörpern in handelsüblichen
intravenös applizierbaren Gammaglobulinpräparaten.
Blut 36 (1978), 211-216.
275. WITTMANN D.H., WELTER J. :
Die antimikrobielle Chemotherapie der Peritonitis. In:
Behandlung der Peritonitis. Hrsg. Kempf P..
W.Zuckschwerdt Verlag München 1981, 55-65.
276. WITTRIN G. :
Postoperative Peritonitis.
Chirurgie der Gegenwart Band II, Hrsg. Zenker R.,
Deucher F., Schink W.. U+S München/Wien/Baltimore,
1976, Nr.27.
277. WRIGHT C.J., MCALLISTER T.A. :
Protective action of noxythiolin in experimental
endotoxaemia.
Clin. Trials J. 4 (1967), 680-681.
278. ZIEGLER E.J., BRAUDE A.J. :
Treatment and prevention of gram-negative bacteremia
with antiserum to endotoxin core. From:
Immunoglobulins: Characteristics and uses of intravenous
preparations. Edited by Alving B.M., Finlayson J.S.
DHHS Publication No.(FDA)-80-9005 (1980), 55-61.
279. ZIEGLER E.J., McCUTCHAN J.A., FIERER J., GLAUSER M.P.,
SADOFF J.C., DOUGLAS H., BRAUDE A.I. :
Treatment of gram-negative bacteremia and shock with
human antiserum to a mutant Escherichia coli.
New Engl. J. Med. 307 (1982), 1225-1230.
280. ZUMTOBEL V., TODT H., HOHLBACH G., BACHHUBER F. :
Untersuchungen zur Infektionsprophylaxe durch
Abdominaldrainagen.
Schriftenreihe INA, Band 37, Hrsg. Lawin P., Peter K.,
Hartenauer U. : Infektion - Sepsis - Peritonitis.
Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1982), 137-139.

281. ZWISLER O., JOACHIM I. :

Ampicillinresistente Mutanten von Staph. aureus
durch Gammaglobulin reduziert.

diagnostik & intensivtherapie 2 (1978), 11-14.

282. ZWISLER O., RONNEBERGER H. :

Steigerung der Wirkung von Ampicillin durch intravenös
applizierbares 5S-Immunglobulin.

Verh. Dt. Gesellschaft inn. Med. 84 (1978), 1509-1512.

VII TABELLENANHANG (Tab.12-31)

Beobachtungs- zeitraum	24h	48h	72h	96h	120h	
Gruppen	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	
Nummer des Einzelversuchs						
1	5 4 4	5 5 5	5 5 5	5 5 5	5 5 5	
2	1 2 1	1 3 1	1 3 1	2 3 1	2 3 1	
3	2 0 2	3 5 2	3 5 2	4 5 2	4 5 2	
4	3 1 2	5 2 4	5 2 5	5 2 5	5 2 5	
5	3 5 4	4 5 4	4 5 4	4 5 4	4 5 4	
6	0 1 0	2 2 2	3 2 2	3 3 2	3 3 2	

Tab.12: Letalität der verschiedenen Gruppen innerhalb 120h bei den sechs Einzelversuchen (6 Aufschwemmungen!) der Versuchsreihe unter alleiniger Gabe des Plasmin gespaltenen IgG. Pro Einzelversuch waren je fünf Ratten der Gruppen A, B und C infiziert worden (In der Tabelle ist die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt gestorbenen Ratten dargestellt).

Beobachtungs- zeitraum	24h	48h	72h	96h	120h	
Gruppen	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	
Nummer des Einzelversuchs						
1	5 0 1	5 1 4	5 2 4	5 2 4	5 2 4	
2	3 0 2	5 0 2	5 0 2	5 0 2	5 0 2	
3	5 1 3	5 1 3	5 1 4	5 1 4	5 1 4	
4	4 0 0	5 2 2	5 2 2	5 2 2	5 2 2	
5	1 2 2	1 3 2	1 3 2	1 3 2	1 3 2	
6	1 0 0	2 1 0	2 1 0	2 1 0	2 1 0	

Tab.13: Letalität der verschiedenen Gruppen innerhalb 120h bei den sechs Einzelversuchen (6 Aufschwemmungen!) der Versuchsreihe unter alleiniger Gabe des Pepsin gespaltenen IgG. Pro Einzelversuch waren je fünf Ratten der Gruppen A, B und C infiziert worden (In der Tabelle ist die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt gestorbenen Ratten dargestellt).

Beobachtungs- zeitraum	24h	48h	72h	96h	120h	
Gruppen	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	
Nummer des Einzelversuchs						
1	1 0 0	2 0 1	3 0 1	3 0 1	3 0 1	
2	4 2 2	4 3 2	4 3 2	4 3 2	4 3 2	
3	5 1 2	5 1 4	5 1 4	5 1 4	5 1 4	
4	4 3 2	4 3 3	4 3 3	4 3 3	4 3 3	
5	1 0 3	1 0 3	1 0 3	1 0 3	1 0 3	
6	4 2 5	5 4 5	5 4 5	5 4 5	5 4 5	

Tab.14: Letalität der verschiedenen Gruppen innerhalb 120h bei den sechs Einzelversuchen (6 Aufschwemmungen!) der Versuchsreihe unter alleiniger Gabe des 7S-IgG (42°/Ammonsulfat). Pro Einzelversuch waren je fünf Ratten der Gruppen A, B und C infiziert worden (In der Tabelle ist die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt gestorbenen Ratten dargestellt).

Beobachtungs- zeitraum	24h	48h	72h	96h	120h	
Gruppen	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	
Nummer des Einzelversuchs						
1	0 1 0	1 1 1	2 1 1	2 1 1	2 1 1	
2	5 5 3	5 5 4	5 5 4	5 5 4	5 5 4	
3	3 1 0	3 2 2	4 2 2	4 2 2	4 2 2	
4	1 0 1	2 0 1	3 0 1	4 0 1	4 0 1	
5	1 1 0	1 2 1	1 2 2	1 2 2	1 2 2	
6	1 0 0	2 0 2	2 0 3	2 0 3	2 0 3	

Tab.15: Letalität der verschiedenen Gruppen innerhalb 120h bei den sechs Einzelversuchen (6 Aufschwemmungen!) der Versuchsreihe unter alleiniger Gabe des 7S-IgG (S-Sulfonierung). Pro Einzelversuch waren je fünf Ratten der Gruppen A, B und C infiziert worden (In der Tabelle ist die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt gestorbenen Ratten dargestellt).

Beobachtungs- zeitraum	24h	48h	72h	96h	120h	
Gruppen	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	
Nummer des Einzelversuchs						
1	1 1 2	2 1 2	4 1 2	4 1 2	4 1 2	
2	2 5 2	4 5 3	5 5 3	5 5 3	5 5 3	
3	0 1 1	0 2 4	1 2 4	1 2 4	1 2 4	
4	5 1 2	5 2 3	5 2 3	5 2 4	5 2 4	
5	5 3 2	5 4 3	5 4 3	5 4 3	5 4 3	
6	3 5 3	3 5 4	4 5 4	4 5 4	4 5 4	

Tab.16: Letalität der verschiedenen Gruppen innerhalb 120h bei den sechs Einzelversuchen (6 Aufschwemmungen!) der Versuchsreihe unter alleiniger Gabe des 7S-IgG (Dithiothreitol/Jodacetamid). Pro Einzelversuch waren je fünf Ratten der Gruppen A, B und C infiziert worden (In der Tabelle ist die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt gestorbenen Ratten dargestellt).

Beobachtungs- zeitraum	8h	16h	24h	32h	40h	48h	56h	64h	72h	80h	
Gruppen	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	A B C	
Numer des Einzelversuchs											
1	0 0 0	0 0 0	3 0 4	4 1 5	4 3 5	5 3 5	5 4 5	5 4 5	5 4 5	5 4 5	
2	0 0 0	0 0 0	4 0 4	5 2 5	5 2 5	5 2 5	5 2 5	5 2 5	5 2 5	5 2 5	
3	0 0 0	0 0 1	1 0 3	2 2 3	2 4 3	2 5 3	2 5 3	2 5 4	2 5 4	2 5 4	
4	0 0 0	0 0 1	0 0 2	1 1 3	1 2 4	2 3 4	2 3 4	2 3 5	2 3 5	2 3 5	
5	0 0 0	0 0 0	1 0 4	4 1 4	5 3 4	5 3 4	5 3 4	5 3 5	5 4 5	5 4 5	
6	0 0 0	0 0 0	0 1 0	0 1 1	0 1 1	0 1 2	0 1 2	0 2 2	0 2 2	0 2 2	

Tab.17: Letalität der verschiedenen Gruppen innerhalb 80h bei den sechs Einzelversuchen (6 Aufschwemmungen!) der Versuchsreihe unter alleiniger Gabe von Taurolin. Pro Einzelversuch waren je fünf Ratten der Gruppen A, B und C infiziert worden(In der Tabelle ist die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt gestorbenen Ratten dargestellt).

Beobachtungs- zeitraum	8h	16h	24h	32h	40h
Gruppen	a b c d e	a b c d e	a b c d e	a b c d e	a b c d e
Nummer des Einzelversuchs					
1	4 0 0 0 0	5 0 0 2 0	5 0 0 2 1	5 1 0 2 1	5 1 0 2 1
2	3 1 0 0 0	5 1 2 1 1	5 1 2 1 1	5 1 2 1 1	5 1 2 1 1
3	5 0 0 0 0	5 1 2 1 2	5 2 2 1 2	5 4 2 1 2	5 4 2 1 2
4	3 1 1 0 1	5 4 2 4 3	5 4 2 4 3	5 4 3 4 3	5 4 3 4 3
5	1 0 0 0 0	5 2 1 2 2	5 2 2 3 4	5 2 2 3 4	5 2 2 3 4
6	0 1 0 0 0	5 2 2 2 0	5 2 3 3 2	5 2 3 3 2	5 2 4 3 3
Beobachtungs- zeitraum	48h	56h	64h	72h	80h
Gruppen	a b c d e	a b c d e	a b c d e	a b c d e	a b c d e
Nummer des Einzelversuchs					
1	5 1 0 2 1	5 1 0 2 1	5 1 0 2 1	5 1 0 2 1	5 1 0 2 1
2	5 1 2 1 1	5 1 2 1 1	5 1 2 1 1	5 1 2 1 1	5 1 2 1 1
3	5 4 2 2 2	5 4 2 2 2	5 4 2 2 2	5 4 2 2 2	5 4 2 2 2
4	5 4 3 5 3	5 4 3 5 3	5 4 3 5 3	5 4 3 5 3	5 4 3 5 3
5	5 2 2 3 4	5 2 2 3 4	5 3 2 3 4	5 3 2 3 4	5 3 2 3 4
6	5 2 4 3 5	5 2 4 3 5	5 2 4 3 5	5 2 4 3 5	5 2 4 3 5

Tab.18: Letalität der verschiedenen Gruppen innerhalb 80h bei den sechs Einzelversuchen (6 Aufschwemmungen!) der Versuchsreihe unter Gabe von IgG-Präparaten + Antibiotika. Pro Einzelversuch waren je fünf Ratten der Gruppen a, b, c, d und e infiziert worden (In der Tabelle ist die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt gestorbenen Ratten dargestellt).

Beobachtungs- zeitraum	8h	16h	24h	32h	40h	48h	56h	64h	72h	80h	
Gruppen	D E F G	D E F G	D E F G	D E F G	D E F G	D E F G	D E F G	D E F G	D E F G	D E F G	
Nummer des Einzelversuchs											
1	0 1 0 0	2 2 1 1	2 2 1 1	2 2 1 1	2 2 1 1	2 2 1 1	2 2 1 1	2 2 1 3	2 2 1 3	2 2 1 3	
2	0 0 0 0	2 2 0 0	2 2 0 2	2 2 0 2	2 2 2 2	2 2 2 2	2 2 2 2	2 2 2 2	2 2 2 2	2 2 2 2	
3	0 0 0 0	2 2 3 1	2 2 4 2	2 2 5 3	2 2 5 4	2 2 5 4	2 2 5 4	2 2 5 4	2 2 5 4	2 2 5 4	
4	0 0 0 0	2 2 3 1	2 2 3 2	2 2 3 2	2 2 3 2	2 2 3 2	2 2 3 2	2 2 3 3	2 2 3 3	2 2 3 3	
5	0 0 0 0	2 2 0 0	2 2 0 0	2 2 1 0	2 2 1 0	2 2 1 0	2 2 1 0	2 2 1 0	2 2 1 1	2 2 1 1	
6	0 0 0 0	2 2 1 0	2 2 2 2	2 2 3 3	2 2 3 3	2 2 3 3	2 2 3 3	2 2 3 3	2 2 3 3	2 2 3 3	

Tab.19: Letalität der verschiedenen Gruppen innerhalb 80h bei den sechs Einzelversuchen (6 Aufschwemmungen!) der Versuchsreihe unter Gabe von Taurolin + Antibiotika. Pro Einzelversuch waren je zwei Ratten der Gruppen D und E sowie je fünf Ratten der Gruppen F und G infiziert worden (In der Tabelle ist die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt gestorbenen Ratten dargestellt).

Versuchsreihe unter IgG-Therapie der Gruppen B und C mit:	Letalität in % (in Klammern: Anzahl der Tiere) nach:				
	24h	48h	72h	96h	120h
Plasmin-gespaltenem IgG:	47% (14)	67% (20)	70% (21)	77% (23)	77% (23)
Pepsin-gespaltenem IgG:	63% (19)	77% (23)	77% (23)	77% (23)	77% (23)
7S-IgG (42°/Ammonsulfat):	63% (19)	70% (21)	73% (22)	73% (22)	75% (22)
7S-IgG (S-Sulfonierung):	37% (11)	57% (17)	60% (18)	60% (18)	60% (18)
7S-IgG (Dithiothreitol/ Jodacetarid)	53% (16)	63% (19)	80% (24)	80% (24)	80% (24)

Tab.20: Letalität von fünf Kontrollgruppen A(n=30) ohne Therapie bei fünf Versuchsreihen im subletalen Modell einer experimentellen Peritonitis der Ratte.

	Letalität in % (in Klammern: Anzahl der Tiere) nach:									
	8h	16h	24h	32h	40h	48h	56h	64h	72h	80h
Versuchsreihe mit Antibiotika- + Taurolin-Therapie	0%(0)	27%(8)	33%(10)	43%(13)	50%(15)	50%(15)	50%(15)	50%(15)	50%(15)	50%(15)
Versuchsreihe mit Antibiotika- + IgG-Therapie	10%(3)	33%(10)	37%(11)	47%(14)	47%(14)	47%(14)	47%(14)	50%(15)	50%(15)	50%(15)

Tab.21: Letalität von zwei Kontrollgruppen (n=30) mit alleiniger Antibiotika-Therapie (Piperacillin + Gentamycin) bei zwei Versuchsreihen im letalen Modell (LD₁₀₀) einer experimentellen Peritonitis der Ratte.

Gruppe K: Kontrollgruppe ohne Infektion; KG: $259\text{g} \pm 23\text{g}$ (n=20)	LG: $1,073\text{g} \pm 0,095\text{g}$ LG/KG(10^2): $0,414 \pm 0,023$
---	---

Tab.22: Durchschnittliches Körpergewicht und Lungenfeuchtgewicht sowie durchschnittlicher Quotient aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei einer Kontrollgruppe (K) ohne Infektion.

Für die Therapie mit dem Plasmin-gespaltenen IgG wurden 90 infizierte Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von $253\text{g} \pm 24\text{g}$ verwendet.

Gruppe A: Kontrollgruppe ohne Therapie; KG: $250\text{g} \pm 23\text{g}$
(n=30)

A_1 (n=7): Überlebende, KG: $255\text{g} \pm 18\text{g}$
LG: $1,189\text{g} \pm 0,134\text{g}$
LG/KG(10^2): $0,468 \pm 0,058$
KG(nach 120h): $243\text{g} \pm 20\text{g}$
 A_2 (n=23): Gestorbene, KG: $249\text{g} \pm 24\text{g}$
LG: $1,636\text{g} \pm 0,361\text{g}$
LG/KG(10^2): $0,655 \pm 0,116$

Gruppe B: i.p. Therapie; KG: $254\text{g} \pm 24\text{g}$
(n=30)

B_1 (n=7): Überlebende, KG: $260\text{g} \pm 21\text{g}$
LG: $1,136\text{g} \pm 0,109\text{g}$
LG/KG(10^2): $0,437 \pm 0,036$
KG(nach 120h): $247\text{g} \pm 17\text{g}$
 B_2 (n=23): Gestorbene, KG: $252\text{g} \pm 24\text{g}$
LG: $1,593\text{g} \pm 0,347\text{g}$
LG/KG(10^2): $0,635 \pm 0,137$

Gruppe C: i.v. Therapie; KG: $255\text{g} \pm 25\text{g}$
(n=30)

C_1 (n=11): Überlebende, KG: $260\text{g} \pm 30\text{g}$
LG: $1,202\text{g} \pm 0,153\text{g}$
LG/KG(10^2): $0,464 \pm 0,046$
KG(nach 120h): $244\text{g} \pm 26\text{g}$
 C_2 (n=19): Gestorbene, KG: $252\text{g} \pm 22\text{g}$
LG: $1,635\text{g} \pm 0,250\text{g}$
LG/KG(10^2): $0,654 \pm 0,103$

Tab.23: Körpergewichte, Lungenfeuchtgewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei allen überlebenden und gestorbenen Ratten der drei Gruppen unter Therapie mit dem Plasmin gespaltenen IgG.

Für die Therapie mit dem <u>Pepsin-gespaltenen IgG</u> wurden 90 infizierte Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von <u>228g $\pm$ 20g</u> verwendet.	
Gruppe A: Kontrollgruppe ohne Therapie; KG: <u>227g $\pm$ 22g</u> (n=30)	
A ₁ (n=7): Überlebende,	KG: 248g $\pm$ 12g LG: 1,219g $\pm$ 0,226g LG/KG(10 ²): 0,491 $\pm$ 0,084 KG(nach 120h) : 233g $\pm$ 21g
A ₂ (n=23): Gestorbene,	KG: 220g $\pm$ 21g LG: 1,646g $\pm$ 0,290g LG/KG(10 ²): 0,746 $\pm$ 0,107
Gruppe B: i.p. Therapie; (n=30)	
B ₁ (n=21): Überlebende,	KG: 228g $\pm$ 17g LG: 1,290g $\pm$ 0,217g LG/KG(10 ²): 0,566 $\pm$ 0,083 KG(nach 120h) : 221g $\pm$ 17g
B ₂ (n=9): Gestorbene,	KG: 229g $\pm$ 19g LG: 1,639g $\pm$ 0,222g LG/KG(10 ²): 0,717 $\pm$ 0,093
Gruppe C: i.v. Therapie; (n=30)	
C ₁ (n=16): Überlebende,	KG: 235g $\pm$ 25g LG: 1,225g $\pm$ 0,164g LG/KG(10 ²): 0,527 $\pm$ 0,095 KG(nach 120h) : 225g $\pm$ 23g
C ₂ (n=14): Gestorbene,	KG: 220g $\pm$ 12g LG: 1,785g $\pm$ 0,346g LG/KG(10 ²): 0,812 $\pm$ 0,157

Tab.24: Körpergewichte, Lungenfeuchtgewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei allen überlebenden und gestorbenen Ratten der drei Gruppen unter Therapie mit dem Pepsin gespaltenen IgG.

Für die Therapie mit dem 7S-IgG(42°/Ammonsulfat) wurden 90 infizierte Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 242g ± 17g verwendet.

Gruppe A: Kontrollgruppe ohne Therapie; KG: 245g ± 20g
(n=30)

A₁(n=8): Überlebende, KG: 244g ± 24g
LG: 1,211g ± 0,221g
LG/KG(10²): 0,496 ± 0,071
KG(nach 120h): 229g ± 27g
A₂(n=22): Gestorbene, KG: 246g ± 19g
LG: 1,557g ± 0,369g
LG/KG(10²): 0,633 ± 0,151

Gruppe B: i.p. Therapie; KG: 240g ± 14g
(n=30)

B₁(n=19): Überlebende, KG: 243g ± 12g
LG: 1,131g ± 0,144g
LG/KG(10²): 0,465 ± 0,059
KG(nach 120h): 233g ± 10g
B₂(n=11): Gestorbene, KG: 234g ± 17g
LG: 1,436g ± 0,236g
LG/KG(10²): 0,618 ± 0,111

Gruppe C: i.v. Therapie; KG: 240g ± 15g
(n=30)

C₁(n=12): Überlebende, KG: 240g ± 16g
LG: 1,216g ± 0,221g
LG/KG(10²): 0,506 ± 0,086
KG(nach 120h): 227g ± 20g
C₂(n=18): Gestorbene, KG: 240g ± 15g
LG: 1,489g ± 0,290g
LG/KG(10²): 0,621 ± 0,112

Tab.25: Körpergewichte, Lungenfeuchtgewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei allen überlebenden und gestorbenen Ratten der drei Gruppen unter Therapie mit dem 7S-IgG(42°/Ammonsulfat).

Für die Therapie mit dem <u>7S-IgG(S-Sulfonierung)</u> wurden 90 infizierte Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von <u>239g ± 16g</u> verwendet.	
Gruppe A: Kontrollgruppe ohne Therapie; KG: <u>238g ± 17g</u> (n=30)	
A ₁ (n=12): Überlebende,	KG: 240g ± 20g LG: 1,173g ± 0,113g LG/KG(10 ²): 0,488 ± 0,038 KG(nach 120h): 229g ± 23g
A ₂ (n=18): Gestorbene,	KG: 237g ± 15g LG: 1,452g ± 0,311g LG/KG(10 ²): 0,616 ± 0,133
Gruppe B: i.p. Therapie; (n=30)	
B ₁ (n=20): Überlebende,	KG: 240g ± 17g KG: 245g ± 17g LG: 1,132g ± 0,112g LG/KG(10 ²): 0,464 ± 0,050 KG(nach 120h): 231g ± 20g
B ₂ (n=10): Gestorbene,	KG: 231g ± 12g LG: 1,477g ± 0,399g LG/KG(10 ²): 0,641 ± 0,167
Gruppe C: i.v. Therapie; (n=30)	
C ₁ (n=17): Überlebende,	KG: 240g ± 15g KG: 243g ± 14g LG: 1,178g ± 0,182g LG/KG(10 ²): 0,485 ± 0,073 KG(nach 120h): 230g ± 16g
C ₂ (n=13): Gestorbene,	KG: 237g ± 16g LG: 1,590g ± 0,334g LG/KG(10 ²): 0,672 ± 0,122

Tab.26: Körpergewichte, Lungenfeuchtgewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei allen überlebenden und gestorbenen Ratten der drei Gruppen unter Therapie mit dem 7S-IgG(S-Sulfonierung).

Für die Therapie mit dem 7S-IgG(Dithiothreitol/Jodacetamid) wurden 90 infizierte Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von $242\text{g} \pm 29\text{g}$ verwendet.

Gruppe A: Kontrollgruppe ohne Therapie; $\text{KG: } 245\text{g} \pm 32\text{g}$
(n=30)

A_1 (n=6): Überlebende, $\text{KG: } 221\text{g} \pm 10\text{g}$
 $\text{LG: } 1,098\text{g} \pm 0,096\text{g}$
 $\text{LG/KG(} 10^2\text{): } 0,497 \pm 0,048$
 $\text{KG(nach 120h): } 219\text{g} \pm 10\text{g}$
 A_2 (n=24): Gestorbene, $\text{KG: } 251\text{g} \pm 33\text{g}$
 $\text{LG: } 1,695\text{g} \pm 0,423\text{g}$
 $\text{LG/KG(} 10^2\text{): } 0,673 \pm 0,129$

Gruppe B: i.p. Therapie; $\text{KG: } 239\text{g} \pm 29\text{g}$
(n=30)

B_1 (n=11): Überlebende, $\text{KG: } 247\text{g} \pm 35\text{g}$
 $\text{LG: } 1,123\text{g} \pm 0,242\text{g}$
 $\text{LG/KG(} 10^2\text{): } 0,433 \pm 0,051$
 $\text{KG(nach 120h): } 229\text{g} \pm 33\text{g}$
 B_2 (n=19): Gestorbene, $\text{KG: } 235\text{g} \pm 24\text{g}$
 $\text{LG: } 1,454\text{g} \pm 0,257\text{g}$
 $\text{LG/KG(} 10^2\text{): } 0,622 \pm 0,132$

Gruppe C: i.v. Therapie; $\text{KG: } 243\text{g} \pm 28\text{g}$
(n=30)

C_1 (n=10): Überlebende, $\text{KG: } 238\text{g} \pm 26\text{g}$
 $\text{LG: } 1,055\text{g} \pm 0,139\text{g}$
 $\text{LG/KG(} 10^2\text{): } 0,444 \pm 0,030$
 $\text{KG(nach 120h): } 221\text{g} \pm 22\text{g}$
 C_2 (n=20): Gestorbene, $\text{KG: } 245\text{g} \pm 29\text{g}$
 $\text{LG: } 1,472\text{g} \pm 0,302\text{g}$
 $\text{LG/KG(} 10^2\text{): } 0,594 \pm 0,118$

Tab.27: Körpergewichte, Lungenfeuchtgewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei allen überlebenden und gestorbenen Ratten der drei Gruppen unter Therapie mit dem 7S-IgG(Dithiothreitol/Jodacetamid).

Für die Therapie mit Taurolin wurden 90 infizierte Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von $277g \pm 55g$ verwendet.

Gruppe A: Kontrollgruppe ohne Therapie; $KG: 279g \pm 57g$
(n=30)

A_1 (n=11): Überlebende, $KG: 254g \pm 32g$
 $LG: 1,142g \pm 0,156g$
 $LG/KG(10^2): 0,451 \pm 0,055$
 $KG(\text{nach } 80h): 238g \pm 31g$
 A_2 (n=19): Gestorbene, $KG: 293g \pm 64g$
 $LG: 2,234g \pm 0,637g$
 $LG/KG(10^2): 0,759 \pm 0,109$

Gruppe B: i.p. Therapie; $KG: 277g \pm 53g$
(n=30)

B_1 (n=10): Überlebende, $KG: 261g \pm 43g$
 $LG: 1,036g \pm 0,144g$
 $LG/KG(10^2): 0,401 \pm 0,043$
 $KG(\text{nach } 80h): 235g \pm 47g$
 B_2 (n=20): Gestorbene, $KG: 285g \pm 57g$
 $LG: 1,724g \pm 0,367g$
 $LG/KG(10^2): 0,614 \pm 0,125$

Gruppe C: i.v. Therapie; $KG: 277g \pm 58g$
(n=30)

C_1 (n=4): Überlebende, $KG: 236g \pm 33g$
 $LG: 1,145g \pm 0,158g$
 $LG/KG(10^2): 0,487 \pm 0,044$
 $KG(\text{nach } 80h): 216g \pm 32g$
 C_2 (n=26): Gestorbene, $KG: 284g \pm 59g$
 $LG: 2,045g \pm 0,546g$
 $LG/KG(10^2): 0,724 \pm 0,139$

Tab.28: Körpergewichte, Lungenfeuchtgewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei allen überlebenden und gestorbenen Ratten der drei Gruppen unter Therapie mit Taurolin.

Für die Therapie mit drei Gammaglobulin-Präparaten (+ Antibiotika) wurden 150 infizierte Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von $256g \pm 35g$ verwendet.

Gruppe a: Kontrollgruppe ohne Therapie; KG: $262g \pm 19g$
(n=30)

a_1 (n=0) : Keine Überlebende!

a_2 (n=30): Gestorbene,

KG: $262g \pm 19g$

LG: $1,643g \pm 0,272g$

LG/KG(10^2): $0,624 \pm 0,088$

Gruppe b: Piperacillin + Gentamycin,
(n=30)

KG: $253g \pm 33g$

b_1 (n=15): Überlebende,

KG: $247g \pm 35g$

LG: $1,307g \pm 0,234g$

LG/KG(10^2): $0,535 \pm 0,107$

KG(nach 80h): $220g \pm 26g$

b_2 (n=15): Gestorbene,

KG: $259g \pm 30g$

LG: $1,682g \pm 0,324g$

LG/KG(10^2): $0,650 \pm 0,107$

Gruppe c: P.+G.+ 7S-IgG(42°/A.)
(n=30)

KG: $251g \pm 41g$

c_1 (n=17): Überlebende,

KG: $238g \pm 38g$

LG: $1,308g \pm 0,257g$

LG/KG(10^2): $0,554 \pm 0,090$

KG(nach 80h): $216g \pm 37g$

c_2 (n=13): Gestorbene,

KG: $269g \pm 40g$

LG: $1,704g \pm 0,381g$

LG/KG(10^2): $0,633 \pm 0,095$

Gruppe d: P.+G.+ Plasmin-gesp. IgG,
(n=30)

KG: $252g \pm 38g$

d_1 (n=14): Überlebende,

KG: $252g \pm 39g$

LG: $1,239g \pm 0,172g$

LG/KG(10^2): $0,499 \pm 0,083$

KG(nach 80h): $229g \pm 35g$

d_2 (n=16): Gestorbene,

KG: $256g \pm 39g$

LG: $1,668g \pm 0,519g$

LG/KG(10^2): $0,670 \pm 0,159$

Gruppe e: <u>P.+G.+ Pepsin-gesp. IgG,</u> (n=30)	<u>KG: 259g ± 38g</u>
e ₁ (n=14): Überlebende,	KG: 245g ± 44g
	LG: 1,230g ± 0,150g
	LG/KG(10 ²): 0,512 ± 0,082
	KG(nach 80h): 231g ± 36g
e ₂ (n=16): Gestorbene,	KG: 270g ± 28g
	LG: 1,775g ± 0,361g
	LG/KG(10 ²): 0,655 ± 0,094

Tab.29: Körpergewichte, Lungenfeuchtgewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei allen überlebenden und gestorbenen Ratten der fünf Gruppen unter Therapie mit drei Gammaglobulin-Präparaten und Antibiotika.

Für die Therapie mit Taurolin (+Antibiotika) wurden 84 infizierte Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 287g ± 40g verwendet.

Gruppe D: Kontrollgruppe ohne Therapie; KG: 277g ± 28g
(n=12)

D₁(n=0) : Keine Überlebende!

D₂(n=12): Gestorbene,

KG: 277g ± 28g

LG: 1,918g ± 0,298g

LG/KG(10²): 0,692 ± 0,080

Gruppe E: Therapie mit Taurolin;
(n=12)

KG: 256g ± 14g

E₁(n=0) : Keine Überlebende!

E₂(n=12): Gestorbene,

KG: 256g ± 14g

LG: 1,871g ± 0,440g

LG/KG(10²): 0,730 ± 0,163

Gruppe F: Therapie mit P.+ G.,
(n=30)

KG: 296g ± 41g

F₁(n=15): Überlebende,

KG: 292g ± 44g

LG: 1,303g ± 0,208g

LG/KG(10²): 0,450 ± 0,068

KG(nach 80h): 265g ± 47g

F₂(n=15): Gestorbene,

KG: 301g ± 38g

LG: 2,096g ± 0,415g

LG/KG(10²): 0,697 ± 0,113

Gruppe G: P.+ G.+ Taurolin,
(n=30)

KG: 293g ± 44g

G₁(n=14): Überlebende,

KG: 288g ± 43g

LG: 1,359g ± 0,174g

LG/KG(10²): 0,482 ± 0,076

KG(nach 80h): 254g ± 41g

G₂(n=16): Gestorbene,

KG: 297g ± 46g

LG: 1,914g ± 0,577g

LG/KG(10²): 0,645 ± 0,163

Tab.30: Körpergewichte, Lungenfeuchtgewichte und Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht bei allen überlebenden und gestorbenen Ratten der vier Gruppen unter Therapie mit Taurolin und Antibiotika.

Tab.31:

Signifikanz-Berechnungen (U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney) der Unterschiede von Therapie-Gruppen untereinander sowie Therapie-Gruppen mit einer Kontrollgruppe ohne Infektion bezüglich der Quotienten aus Lungenfeucht- und Körpergewicht:

Bei den sechs Versuchsreihen mit subletaler Infektionsstärke:

	Gruppen	Signifikanz
1. Plasmin-gespaltenes Gammaglobulin:	K - A ₁	a = 0,02
	K - B ₁	n.s.
	K - C ₁	n.s.
	A ₁ - B ₁	n.s.
	B ₁ - C ₁	n.s.
	A ₁ - C ₁	n.s.
	K - A ₂	a = 0,002
	K - B ₂	a = 0,002
	K - C ₂	a = 0,002
	A ₂ - B ₂	n.s.
	B ₂ - C ₂	n.s.
	A ₂ - C ₂	n.s.
2. Pepsin-gespaltenes Gammaglobulin:	K - A ₁	a = 0,002
	K - B ₁	a = 0,002
	K - C ₁	a = 0,002
	A ₁ - B ₁	a = 0,05
	B ₁ - C ₁	n.s.
	A ₁ - C ₁	n.s.
	K - A ₂	a = 0,002
	K - B ₂	a = 0,002
	K - C ₂	a = 0,002
	A ₂ - B ₂	n.s.
	B ₂ - C ₂	n.s.
	A ₂ - C ₂	n.s.
3. 7S-IgG(Dithiothreitol/Jodacetamid):	K - A ₁	a = 0,002
	K - B ₁	a = 0,05
	K - C ₁	a = 0,01
	A ₁ - B ₁	a = 0,02
	B ₁ - C ₁	n.s.
	A ₁ - C ₁	a = 0,05

4. 7S-IgG(S-Sulfonierung):

5. 7S-IgG(42°/Ammonsulfat):

6. Taurolin 2% :

Gruppen	Signifikanz
K - A ₂	a = 0,002
K - B ₂	a = 0,002
K - C ₂	a = 0,002
A ₂ - B ₂	n.s.
B ₂ - C ₂	n.s.
A ₂ - C ₂	a = 0,05
K - A ₁	a = 0,002
K - B ₁	a = 0,002
K - C ₁	a = 0,002
A ₁ - B ₁	n.s.
B ₁ - C ₁	n.s.
A ₁ - C ₁	n.s.
K - A ₂	a = 0,002
K - B ₂	a = 0,002
K - C ₂	a = 0,002
A ₂ - B ₂	n.s.
B ₂ - C ₂	n.s.
A ₂ - C ₂	n.s.
K - A ₁	a = 0,02
K - B ₁	a = 0,01
K - C ₁	a = 0,002
A ₁ - B ₁	n.s.
B ₁ - C ₁	n.s.
A ₁ - C ₁	n.s.
K - A ₂	a = 0,002
K - B ₂	a = 0,002
K - C ₂	a = 0,002
A ₂ - B ₂	n.s.
B ₂ - C ₂	n.s.
A ₂ - C ₂	n.s.
K - A ₁	n.s.
K - B ₁	n.s.
K - C ₁	a = 0,002
A ₁ - B ₁	a = 0,05
B ₁ - C ₁	a = 0,02
A ₁ - C ₁	n.s.

Gruppen	Signifikanz
K - A ₂	a = 0,002
K - B ₂	a = 0,002
K - C ₂	a = 0,002
A ₂ - B ₂	a = 0,002
B ₂ - C ₂	a = 0,01
A ₂ - C ₂	n.s.

Bei den zwei Versuchsreihen mit letaler Infektionsstärke:

	Gruppen	Signifikanz
1. Gammaglobuline + Antibiotika:	K - b ₁	a = 0,002
	K - c ₁	a = 0,002
	K - d ₁	a = 0,002
	K - e ₁	a = 0,002
	b ₁ - c ₁	n.s.
	b ₁ - d ₁	n.s.
	b ₁ - e ₁	n.s.
	c ₁ - d ₁	n.s.
	c ₁ - e ₁	n.s.
	d ₁ - e ₁	n.s.
	K - a ₂	a = 0,002
	K - b ₂	a = 0,002
	K - c ₂	a = 0,002
	K - d ₂	a = 0,002
	K - e ₂	a = 0,002
	a ₂ - b ₂	n.s.
	a ₂ - c ₂	n.s.
	a ₂ - d ₂	n.s.
	a ₂ - e ₂	n.s.
	b ₂ - c ₂	n.s.
	b ₂ - d ₂	n.s.
	b ₂ - e ₂	n.s.
	c ₂ - d ₂	n.s.
	c ₂ - e ₂	n.s.
	d ₂ - e ₂	n.s.

2. Taurolin + Antibiotika:

Gruppen	Signifikanz
K - F ₁	n.s.
K - G ₁	a = 0,002
F ₁ - G ₁	n.s.
K - D ₂	a = 0,002
K - E ₂	a = 0,002
K - F ₂	a = 0,002
K - G ₂	a = 0,002
D ₂ - E ₂	n.s.
F ₂ - G ₂	n.s.

Sehr dankbar bin ich Prof.Dr.Dr.W.Brendel für die Überlassung des Themas, die hervorragenden Arbeitsbedingungen sowie ganz besonders für seine wertvollen Hilfestellungen und seine überaus großzügige Unterstützung im Verlauf meiner Tätigkeit an seinem Institut.

Prof.Dr.J.Seifert sei nicht nur für seine technische Hilfe, sondern vor allem für seine wichtigen Ratschläge bei der Lösung "kniffliger" Probleme und seine stetige Ansprechbereitschaft sehr herzlich gedankt.

Für ihre technische Unterstützung und die Schaffung eines sehr freundschaftlichen Arbeitsklimas möchte ich besonders auch Frau J.Krumbach danken.

Prof.Dr.G.Ruckdeschel danke ich für die Durchführung der mikrobiologischen Untersuchungen.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten.

geboren	15.8.1957
in	Würzburg
Eltern	Dr. Walter Hart, Arzt für Chirurgie Helge Hart, geb. Klein- schnitz
Familienstand	ledig

Ausbildungsdaten.

Schule :	1964-1967 : Volksschule in München 1967-1978 : Albert-Einstein-Gymnasium in München
Studium :	1978-1985 : Studium der Medizin an der LMU München
Ärztliche Vorprüfung	August 1980
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	März 1982
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	August 1983
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	April/Mai 1985
Beruf :	seit Juni 1985 : Assistent an der Abt. für Allg. Chirurgie der Univer- sität Ulm

